

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**Piridazin származékok:
Szintetikus és gyógyszerkémiiai eredmények**

Mátyus Péter

2001

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

E helyen mondok köszönetet Mindazoknak, akik munkámat segítették és támogatták.

A Gyógyszerkutató Intézet Vezetőségének, Kovács Gábor, Simay Antal és néhai Toldy Lajos igazgatónak, és Kasztreiner Endre osztályvezetőnek köszönöm a bizalmat, támogatásukat és a kutatói szabadságot, amit számomra szinte mindig biztosítottak. Köszönetet mondok a Szerves Vegytani Intézet valamennyi dolgozójának az együttműködésre kész és támogató légkörért. Korábbi és jelenlegi közvetlen Munkatársaim, Behr Ágnes, Beke Gyula, Borosy András, Czákó Klára, Diesler Eszter, Éliás Olivér, Károlyházy László, Keserű Katalin, Kosáry Judit, Krajsovsky Gábor, Rettegi Tivadar, Schwartz Angéla, Szabó Józsefné, Varga Ildikó és Zára Dénesné lelkes munkáját és elszántságát illeti köszönet. Spektroszkópus kollégáimnak, Boros Sándornak, Podányi Benjaminnak és Sohár Pálnak a spektrumok értékelésével nyújtott segítséget és a sokéves együttműködést, Böcskei Zsoltnak és Harmath Veronikának a röntgendiffrakciós felvételeket és diszkussziókat köszönöm. Nyitrai Józsefnek köszönettel tartozom a vegyületek elnevezésében nyújtott segítségért. Horváth Gyulának és Jerkovics Gyulának a tömegspektroszkópiai vizsgálatokat, Horváth Attilának az nmr spektrumok szakszerű felvételét, Puhár Ágnesnek és Kasszán Bélának a mikroanalízisek gyors és pontos elvégzését kell, hogy megköszönjem. Gyógyszerkutató munkám nem lehetett volna teljes és eredményes farmakológiai háttér nélkül. Arányi Péter, Berzsenyi Pál, Hársing László, Horváth Edit, Horváth Katalin, Jaszlits László, Kovács Anikó, Papp Gyula, Rabloczky György és Varró András kiváló farmakológus kollégáimtól sokat tanulhattam és a közös gondolkodás sokszor szült jó ötletet.

Külföldi együttműködő partnereim közül a Barlin, Barlocco, Cignarella, Fuji, Haider és Tanaka professzorokkal folytatott diszkussziók különösen hasznosak voltak számomra.

Szorgalmas, segítőkész munkájukért mondok köszönetet, Balogh Krisztina, Boross Istvánné, Búsné Radics Noémi, Koczor Jánosné, Somogyi Marianna, Zákonyi Gyuláné és Zolcsák Imre asszisztenseknek. Az adminisztratív terhek átvállalásáért és megosztásáért, segítségükért Hivessy Sándornénak és Molnárné Czagány Krisztinának tartozom köszönettel.

Köszönöm valamennyi, itt név szerint nem említett Társszerzőmnek eredményeimhez való hozzájárulásukat.

Hálásan köszönöm Éliás Olivér, Károlyházy László és Molnárné Czagány Krisztina Munkatársaimnak a dolgozat ábráinak rajzolásához, nyomdakészre formálásához nyújtott fáradhatatlan és türelmes segítségét.

Köszönöm Szántay Csabának a dolgozat megírására való többszöri buzdítást és hasznos tanácsait, és hálás vagyok Lempert Károlynak, hogy a heterociklusos kémia felé irányította érdeklődésemet.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm Családomnak, hogy megértő támogatással fogadták piridazinok iránti elkötelezettségemet.

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS ÉS CÉLOK	1
IRODALMI ELŐZMÉNYEK	2
I-1. 3(2<i>H</i>)-Piridazinon vegyületek N-szubsztitúciója	2
I-2. Kondenzált piridazinok előállítása piridazin vegyületekből	2
I-2.1. Intramolekuláris szubsztitúcióval és ciklokondenzációval	2
I-2.2. Cikloaddíciós reakciókkal	3
EREDMÉNYEK	15
1. Gyógyszerkéimiai eredmények	15
1.1. α -Adrenoceptor gátló 2- <i>N</i> -aminoalkil-3(2 <i>H</i>)-piridazinon származékok	16
1.1.1. α -Adrenoceptor blokkoló és vérnyomáscsökkentő hatás	16
1.1.1.1. Szintézis	16
1.1.1.2. Farmakológiai eredmények és hatás-szerkezet összefüggések	22
1.1.2. GYKI 16084: Egy új gyógyszerjelölt a benignus prosztata hiperplázia kezelésére	24
1.1.2.1. Szintézis	25
1.1.2.2. Farmakológiai eredmények	25
1.2. Új típusú memória-fokozó piridazinszármazékok	31
1.2.1. Szintézis	31
1.2.2. Farmakológiai eredmények	47
1.3. 5-HT _{1A} -, illetve benzodiazepin-receptorokhoz kötődő piridazin származékok	57
1.3.1. 5-HT _{1A} -receptor ligandok	57
1.3.1.1. Piridazinooxazepinek és pirdazinotiazepinek	57
1.3.1.2. Piridazinon származékok	66
1.3.2. Benzodiazepin-receptor ligandok: Imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazinok szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata	70
1.4. Antiaritmiás vegyületek	77
1.4.1. Piridazinon származékok: szintézis és farmakológia	77
1.4.2. Kettős támadáspontú antiaritmikumok	79
2. Piridazin-kémiai eredmények	81
2.1. Alkoxipiridazinok átrendeződési reakciója	81
2.2. 4,5-Diklór-3(2 <i>H</i>)-piridazinonok nukleofil szubsztitúciós reakciójának regiokémiája	86
2.3. Laktám- és amino-védőcsoportok piridazino-gyűrűrendszerek szintézisében	91
2.4. Cikloaddíciós reakciók és a <i>terc</i> -amino effektus alkalmazása piridazinnal kondenzált vegyületek szintézisében	95
2.4.1. Cikloaddíciós reakciók	95
2.4.1.1. Diels-Alder reakció	95
2.4.1.2. 1,3-Dipoláris cikloaddíciós reakciók	98
2.4.2. A <i>terc</i> -amino effektus	104
ÖSSZEFOGLALÁS	111
KÍSÉRLETI RÉSZ	112
IRODALOMJEGYZÉK	131

BEVEZETÉS ÉS CÉLOK

Piridazin vegyületek gyógyszerkémiája a 70/80-as évektől kapott nagyobb figyelmet. Azóta számos biológiailag aktív piridazin származékot is leírtak, több, piridazingyűrűt tartalmazó vegyület gyógyszerként is forgalomba került, és felfedezték a természetben előforduló Pyridazinomycint is. Mindezzel összefüggésben a vegyületcsaládra vonatkozó szintetikus és elméleti munkák köre is egyre bővül. Ezt alátámasztja az is, hogy 'Chemistry and Pharmacology of Pyridazines' címmel 1988 óta két évente külön szimpóziumot is rendeznek, és az utóbbi évtizedben számos összefoglaló publikáció is megjelent piridazinokról.

A Gyógyszerkutató Intézetben Kasztreiner Endre vezetésével a 70-es évek második felében kezdtünk el piridazin vegyületekkel foglalkozni. Piridazinilhidrazin származékokkal kapcsolatos munkáink különösen eredményesnek bizonyultak: a GYKI 11679 jelzésű antihipertenzív vegyület eljutott a humán vizsgálatokig. A 80-as évek végétől, már az én irányításommal folytatódó szintetikus és gyógyszerkémiái munkában a piridazinok szinte mindig jelen vannak. A 3(2H)-piridazinonok kémiáját továbbfejlesztve nemcsak a gyógyszerkémiái célokhoz szükséges hatékony funkcionális oldottuk meg, hanem bővíteni tudtuk a piridazin vegyülettípusok tárházát is. E kutatómunka állomásairól a Magyar Kémikusok Lapjának hazai kutatóhelyeket bemutató sorozatában is áttekintést adtunk.¹

Dolgozatomban piridazin vegyületek területén kandidátusi értekezésem (1987) után született gyógyszerkémiái és szintetikus kémiai eredményeinket foglalom össze.

A munka konkrét céljai az alábbiakban adhatók meg.

1. Gyógyszerkémia területén:

1.1. α -adrenoceptor gátló,

1.2. a glutamáterg neurotranszmissziót befolyásoló,

1.3. szerotonin-1A (5-HT_{1A}) receptorokhoz, illetve benzodiazepin receptorokhoz kötődő, és

1.4. antiaritmiás,

mono- és policiklusos piridazin származékok tervezése és szintézise, a szerkezet és biológiai hatás közötti összefüggések értelmezése új gyógyszerjelölt vegyületek előállítása érdekében.

2. Piridazin vegyületek kémiája területén:

2.1. 3-klóralkoxipiridazin származékok átrendeződési reakciójának, és

2.2. 4,5-diklór-3(2H)-piridazinonok nukleofil szubsztitúciós reakciójának tanulmányozása,

2.3. kondenzált piridazinok előállításához védőcsoport-kombináció, és

2.4. cikloaddíciós reakciók, valamint a terc-amino effektus alkalmazása.

A dolgozat *Irodalmi előzmények* című fejezetében munkám kémiai irodalmi hátterét ismertetem. Az *Eredmények* című rész 1. fejezetében *gyógyszerkémiái munkáinkat*, 2. fejezetében *szintetikus és mechanizmus vizsgálatainkat* mutatom be, és ott adom meg a hozzájuk szorosan illeszkedő irodalmi forrásokat is. A dolgozat alapját képező, az eredményeket részletesen ismertető publikációkat teljes terjedelemben a Függelék tartalmazza (az azonosítás egyszerűsítése érdekében, egy Függelékben szereplő publikációra való hivatkozáskor, a publikáció irodalomjegyzék szerinti száma mellett zárójelben feltüntettem Függelékben kapott sorszámát is). A *Kísérleti rész*-ben az egyes vegyületcsoportok preparatív adatait tartalmazó publikáció *Függelékbeli* száma megtalálható.

IRODALMI ELŐZMÉNYEK

A szintetikus kémiai előzményeket ebben a fejezetben foglalom össze. Gyógyszerkémiai munkáink hatástani előzményeire azonban nem itt térek ki, hanem az egyes témák bevezető részében rövid farmakológiai áttekintés keretében, miután már csak terjedelmi okokból sem vállalkozhatom disszertációm egy-egy hatásterületének minden részletre kiterjedő bemutatására. Az olvasó remélhetőleg ezáltal is elegendő információhoz jut ahhoz, hogy értékelhesse gyógyszerkutatási témáink jelentőségét és újdonságát. (Talán érdemes arra is hivatkoznom, hogy eredményeink eredetiségét és haladó jellegét az is alátámasztja, hogy szabadalmaztatásuk vagy már megtörtént vagy folyamatban van).

A Függelékben megtalálható saját publikációk referencia listája, továbbá piridazin vegyületek szintetikus és elméleti kémiai² és gyógyszerkémiai³ irodalmát feldolgozó monográfiák (közülük különösen Brown^{2a} rendkívül alapos és Coates^{2c} elemző munkája ajánlható), mind a kémiai, mind a hatástani területen további tájékozódást tesznek lehetővé.

I-1. 3(2H)-Piridazinon vegyületek *N*-szubsztitúciója

A 3(2H)-piridazinon 6-, illetve 4,5- vagy 4,5,6-helyzetben helyettesített származékainak szokásos szintetikus prekursora a maleinsav-hidrazid klórozásával nyerhető 3,6-diklórpíridazin (I), illetve a mukoklórsavból előállítható 4,5-diklór-3(2H)-piridazinon (IIIa) és utóbbinak IVa 6-nitro származéka. Az I vegyület egyik klóratomja, például acetoxi csoporton keresztül hidroxilcsoportra cserélhető, majd a másik klóratomot különféle nukleofilekkel szubsztituálva a II vegyületek nyerhetők. A második lépés gyakran csak erélyes körülmények között megy végbe (I-1. reakcióvázlat). A IIIa diklórvegyületnek is rendszerint csak az első nukleofil reakciója könnyű. A laktám nitrogénen hidrogént viselő piridazinonok ugyanis a nukleofil reakció körülményei között deprotonálódhatnak, és az így képződő konjugált bázisban a halogént viselő szénatom elektrofilisége jelentősen csökken. Ezzel a nehézséggel a laktám nitrogénen szubsztituált származékok esetében ugyan nem kell számolni, de a vegyületek nukleofilekkel szembeni reaktivitását az *N*-szubsztituens befolyásolja: elektrondonor csoport a reakciót lassítja. E két szempont mérlegelésével dönthető el a reakciólépések célszerű sorrendje. Az *N*-alkil vegyületek nyerésének preparatív módszere a piridazinon alkilezési reakciója, amikor is általában, de az alkilezőszertől is függően, a 2-*N*-alkilezés a domináns reakció, és *O*- és/vagy 1-*N*-alkilezés legfeljebb mellékreakcióként figyelhető meg. A IIIa 4,5-diklórpíridazinon és dimetilszulfát reakciójában azonban mellék- vagy főtermékként a IX *N*-1-metil vagy a X *N*-1-,*O*-dimetilszármazék képződik és kívánt esetben elkülöníthető (I-2. reakcióvázlat). Egységes *N*-szubsztituált származékok a megfelelően helyettesített hidrazinnal végzett gyűrűzárási reakcióval állíthatók elő: praktikusan csak ezen az úton nyerhetők az *N*-aril származékok (bár a direkt fenilezésre is van módszer); a módszer viszont nem előnyös *N*-alkil származékok előállítására az alkilhidrazinok veszélyessége miatt.

A klórvegyületek nukleofil szubsztitúciós reakcióiról a már említett piridazin-monográfiákon kívül összefoglalónk⁴⁽²⁷⁾ is részletes áttekintést ad.

I-2. Kondenzált piridazinok előállítása piridazin vegyületekből

I-2.1. Intramolekuláris szubsztitúcióval és ciklokondenzációval

A munkáink szempontjából érdekes [4,5]- ([d]-) és [3,4]- ([c]-) kondenzált piridazinyűrűrendszerek közül a piridazinoxazin, piridazinotiazin, pirazinopiridazin, piridopiridazin, pirazolopiridazin, illetve a piridazinoxazin gyűrűrendszer (valamennyi esetben a másik gyűrű [b]- (vagy [2,3]-) kötésével anellálódik a piridazinhoz) ismert, bár általában csak néhány képviselőjüket írták le. E vegyülettípusok kiépítése elvileg két módon lehetséges. Az egyik úton egy piridazin

származékból történik a második gyűrű kialakítása, míg a másik úton a piridazingyűrű képzése történik utólag. Mi a munka hatékonysága érdekében közös piridazin prekursor(ok) hasznosítására törekedtünk, s az irodalmi lehetőségeket is e szerint elemeztük. A piridazin származékból kiinduló szintézisek zöme a III-V diklórpíridazinonok nukleofil ágensekkel szembeni reaktivitását használja ki. Például a XI és XII piridazino[4,5-*b*]oxazinok a szomszédos helyzetekben hidroxietilamino-csoportot és klóratomot tartalmazó piridazinok gyűrűzárásával állíthatók elő (I-3. reakcióvázlat). A VIb 6-nitro vagy a VIII 6-diazónium vegyület ciklizálásával a XIII [3,4]-anellált gyűrűrendszer a termék (I-4. reakcióvázlat). Ez a reakció a XIV benzológ előállítására *orto*-aminofenollal is kivitelezhető.⁵ Az utóbbi piridazin megfelelője szintén alkalmas prekursor lehetne az oxazingyűrű szintéziséhez,⁶ de az 5-amino-4-hidroxipiridazinon származékok előállítása nehézségekbe ütközhet: például erős bázissal a piridazingyűrű pirazollá alakulhat (XV, XVI, I-5. reakcióvázlat). A VI d és VII d regioizomer 4(5)-amino-5(4)-klórpíridazinonok és 5-hidrazino analógjuk viszont egyszerűen hozzáférhetők és a XVIIa,b tiazolokká,⁷ illetve a XVIII intermedieren keresztül XIX pirazollá ciklizálhatók (I-6., illetve I-7. reakcióvázlat).⁸ A XXI piridazino[4,5-*b*]tiazinok a XX (klóretilamino)klórpíridazinból nátrium-szulfiddal állíthatók elő; e módszer hozama rendszerint igen gyenge (I-8. reakcióvázlat).⁹ A piridazinotiazin gyűrűrendszer benzo- és heterogyűrűvel kondenzált származékainak előállításakor a várt XXIIa, XXIVa termékek mellett, Smiles átrendeződés (XXIII, XXIIb, XXIVb)¹⁰ vagy gyűrűszűkülés (XXV)¹¹ is lejátszódhat (I-9., illetve I-10. reakcióvázlat).

Ciklokondenzációval aminopiridazinokból állíthatók elő a munkánk szempontjából szintén érdekes imidazo[1,2-*b*]piridazin gyűrűrendszer 3-alkoxi (XXVI) és 3-aminometil (XXVII, XXVIII) származékai (I-11. reakcióvázlat),¹² valamint a pirazinopiridazin gyűrűrendszer (4,5-diaminopiridazinból) is.¹³ A pirido[2,3-*d*]piridazinok 4-acil-5-aminopiridazin vegyületek ciklizálásával¹⁴ vagy akár közvetlenül 5-aminopiridazinonból is előállíthatók (XIX, I-12. reakcióvázlat).¹⁵

I-2.2. Cikloaddíciós reakciókkal

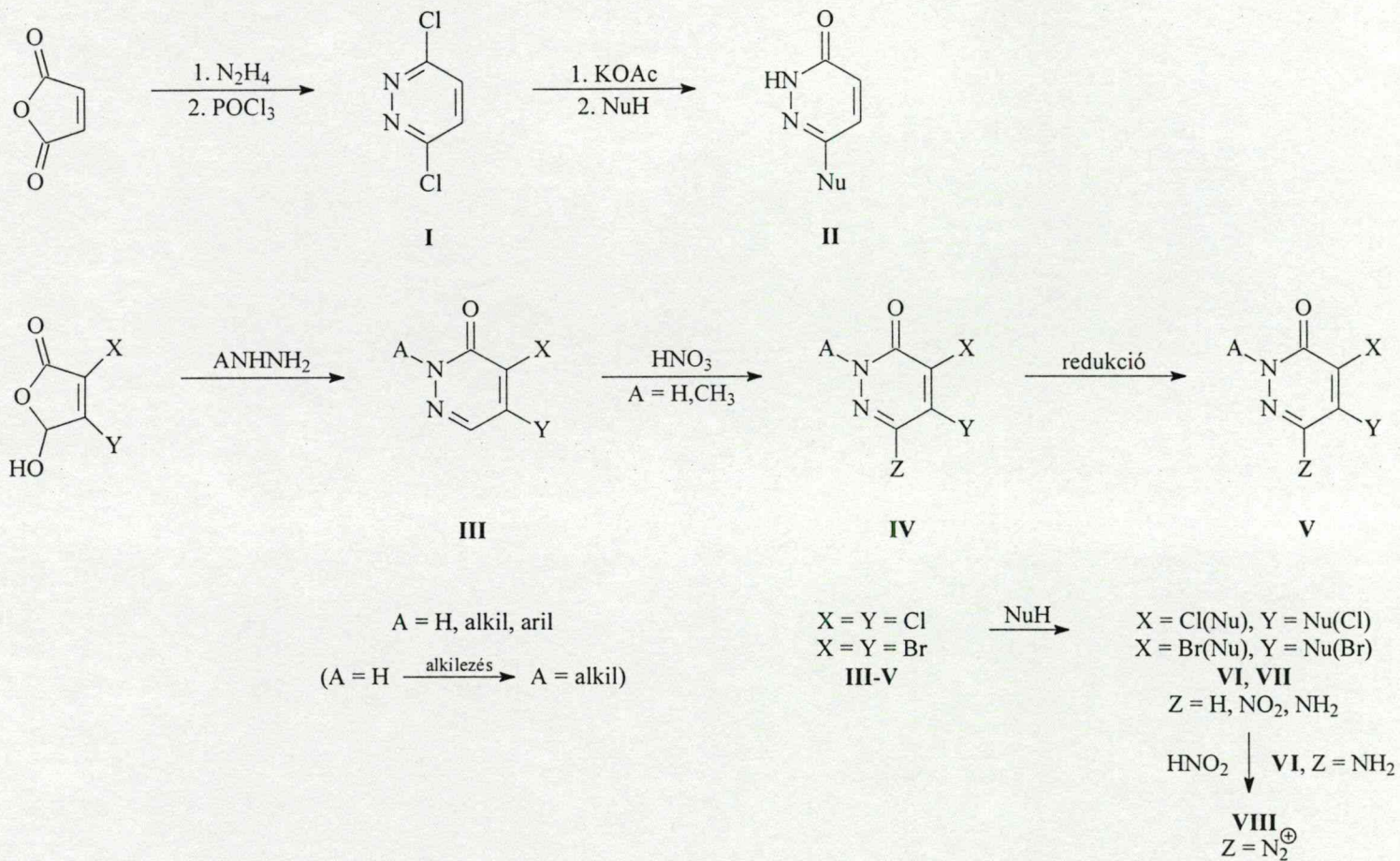
Piridazinok cikloaddíciós reakcióit mintegy másfél évtizede kezdték el intenzíven tanulmányozni: főként az 1,3-dipoláris cikloaddíciós és Diels-Alder reakciók területén születtek szép eredmények.

Az első típusból diazoalkán, nitril-oxid és nitril-imin dipólokat alkalmaztak (az utóbbi reakcióira a 2.4.1.2. fejezetben visszatérünk). Diazovegyületek és piridazinonok reakciójában a XXXa, XXXb, XXXI, XXXII pirazolopiridazinok és/vagy XXXIIIa,b metilpiridazinon származékok keletkeznek. A piridazin szubsztituensnek a regiokémiára és a termék típusára jelentős hatása van.¹⁶ Arilkarbonitril-oxidok és 6-fenilpiridazinonok reakciója viszont csak egyféle izoxazolopiridazint (XXXIV) eredményez (I-13. reakcióvázlat).¹⁷

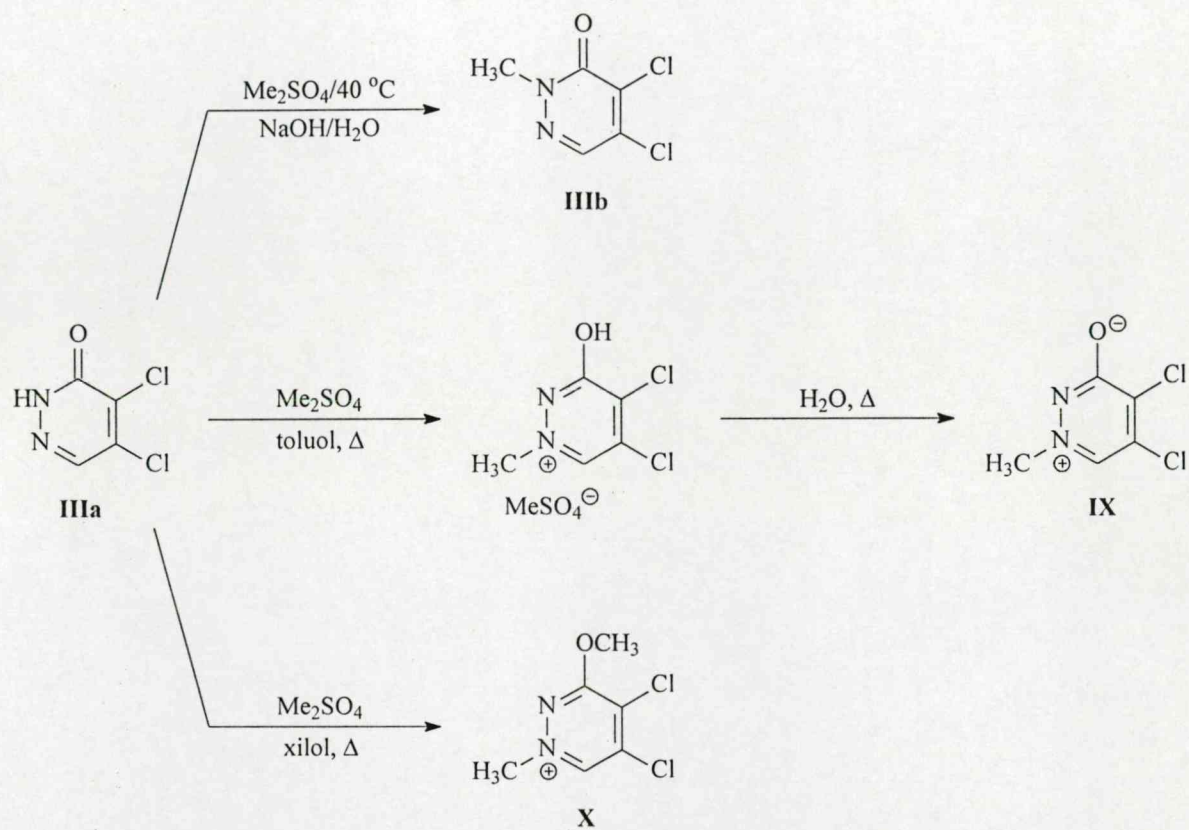
A Diels-Alder reakciók inverz elektronigényű, LUMO_{dién}/HOMO_{dienofil} kontrollált változatára piridazinok körében is számos példa ismert, különösen a több alkoxikarbonil-csoportot tartalmazó monociklusos, illetve a több nitrogénatomot tartalmazó biciklusos vegyületek reaktivitása megfelelő. Így például a XXXV piridazinon elektrongazdag olefinekkel készségesen reagál és a nitrogén eliminációval képződő XXXVI triciklusos vegyületek a végtermékek.¹⁸ A XXXVII piridazin indollal is reakcióba vihető, a cikloaddukt azonban nem izolálható, mert abból gyűrűnyílással és gyűrűzárással a XXXVIII angulárisan anellált termék keletkezik (I-14. reakcióvázlat).¹⁹ Intramolekuláris Diels-Alder reakcióval egyébként nehezen hozzáférhető vegyületek szintézisét is megoldották, e módszer egyik szép példája a XXXIX piridazin termikus reakciója, amelynek terméke a XL indolszármazék.²⁰

A normális elektronigény szerint lejátszódó Diels-Alder reakciótípust a 2.4.1.1. fejezetben tárgyalom.

I-1. reakcióvázlat.



I-2. reakcióvázlat.



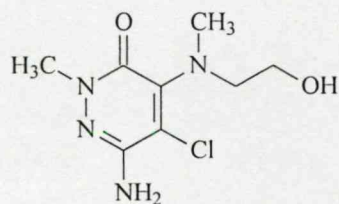
I-3. reakcióvázlat.



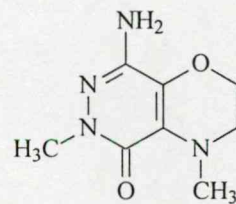
VIa: Z = H
VIc: Z = NH₂



XIa: Z = H
XIc: Z = NH₂



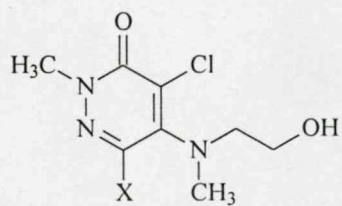
VIIc



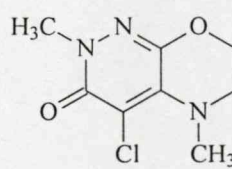
XII

(i): NaOEt/EtOH, Δ.

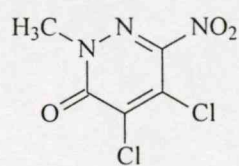
I-4. reakcióvázlat.



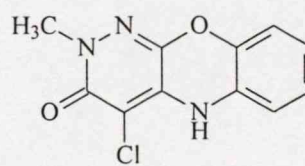
VIb: X = NO₂
VIII: X = N₂⁺



XIII



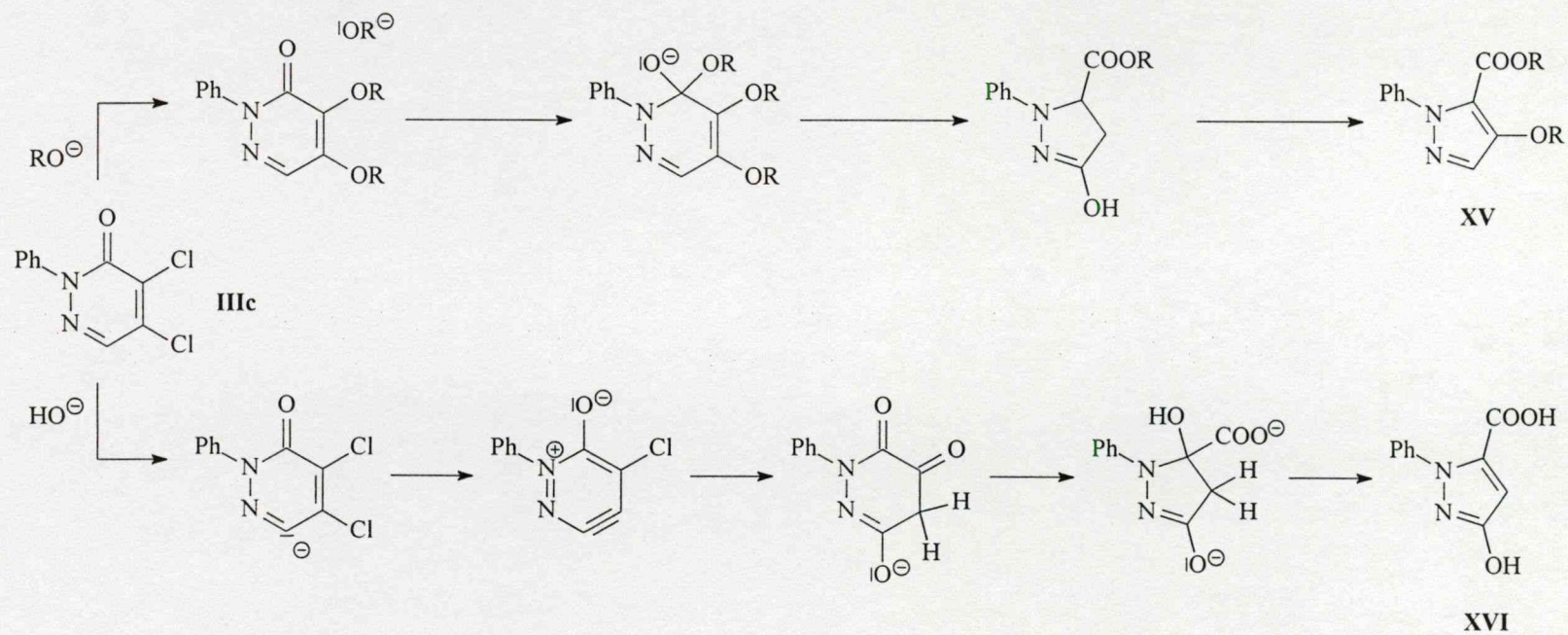
IVb



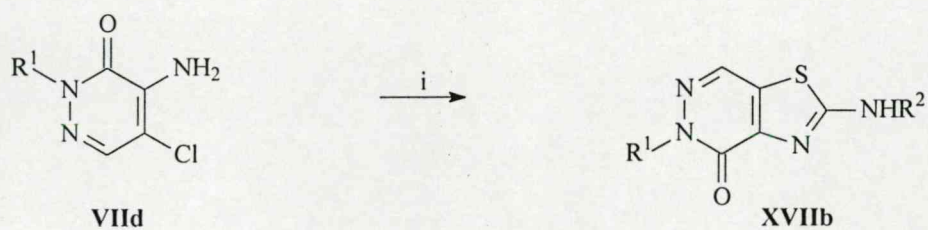
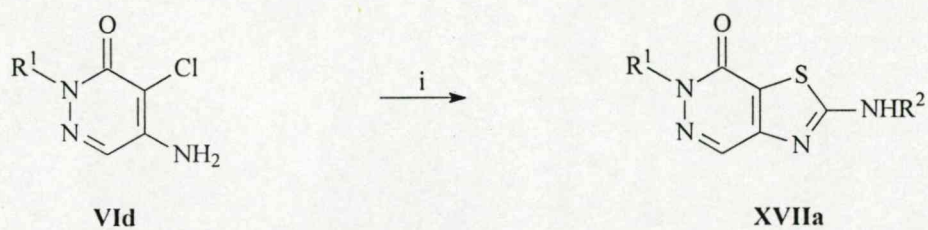
XIV

(i): VIb esetén NaOEt, VIII esetén HCl, (ii): *orto*-aminofenol/EtOH, Δ.

I-5. reakcióvázlat.

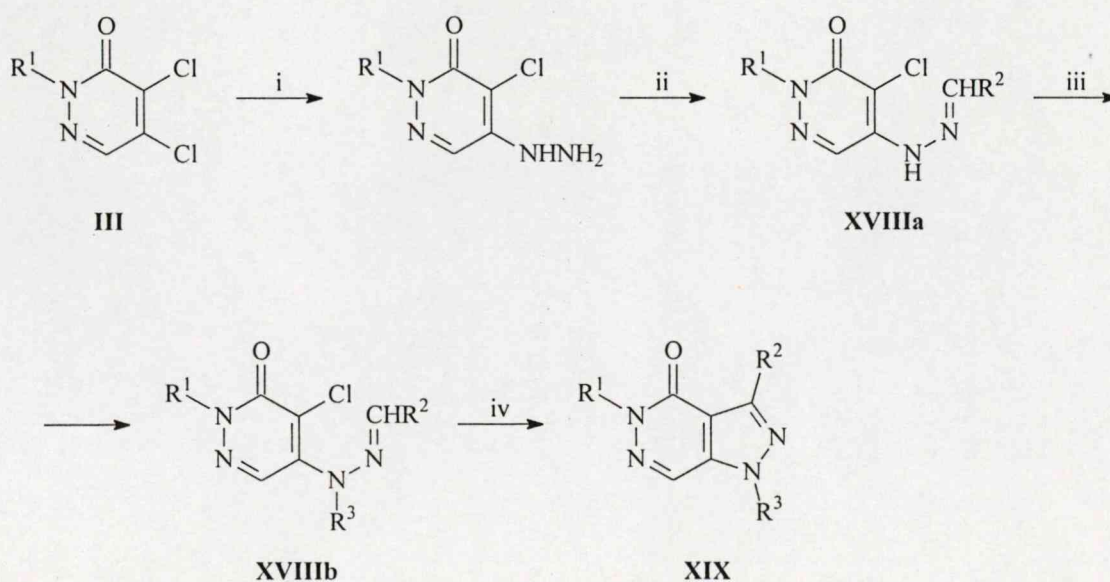


I-6. reakcióvázlat.



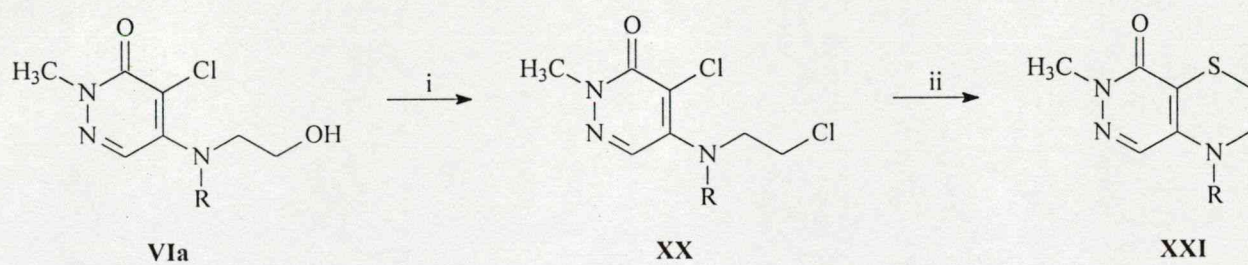
(i): $R^2NHCSSMe/DMSO, NaH, 80^\circ C$.

I-7. reakcióvázlat.



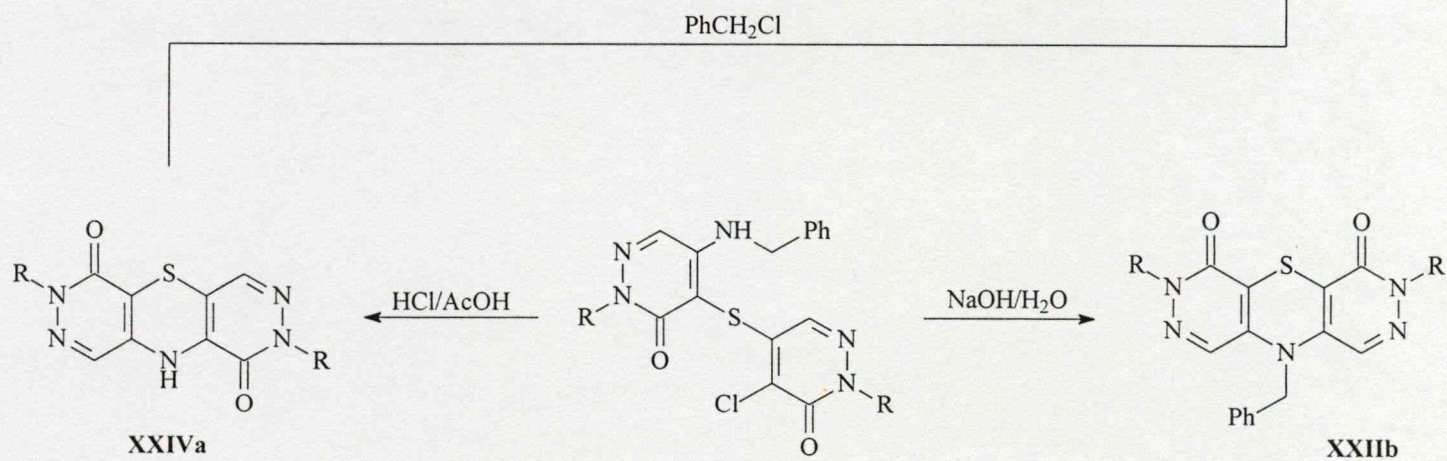
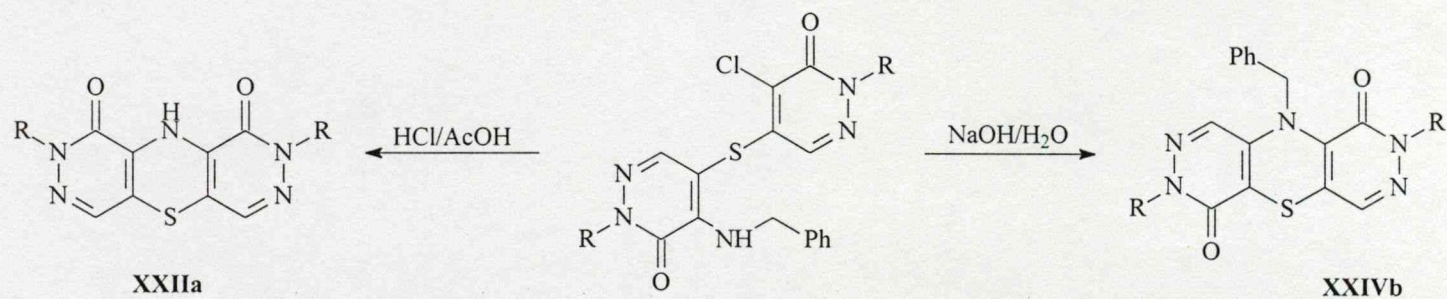
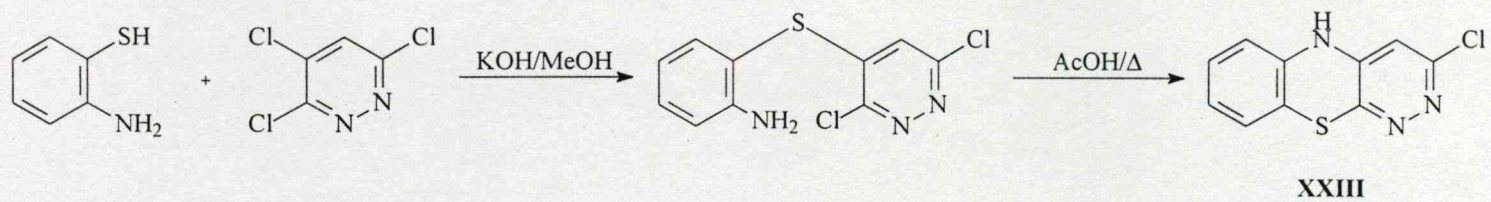
(i): $N_2H_4 \cdot H_2O/MeOH, \Delta$; (ii): $R^2CHO/EtOH, \Delta$; (iii): $R^3X/K_2CO_3, DMF$; (iv): $h\nu$.

I-8. reakcióvázlat.

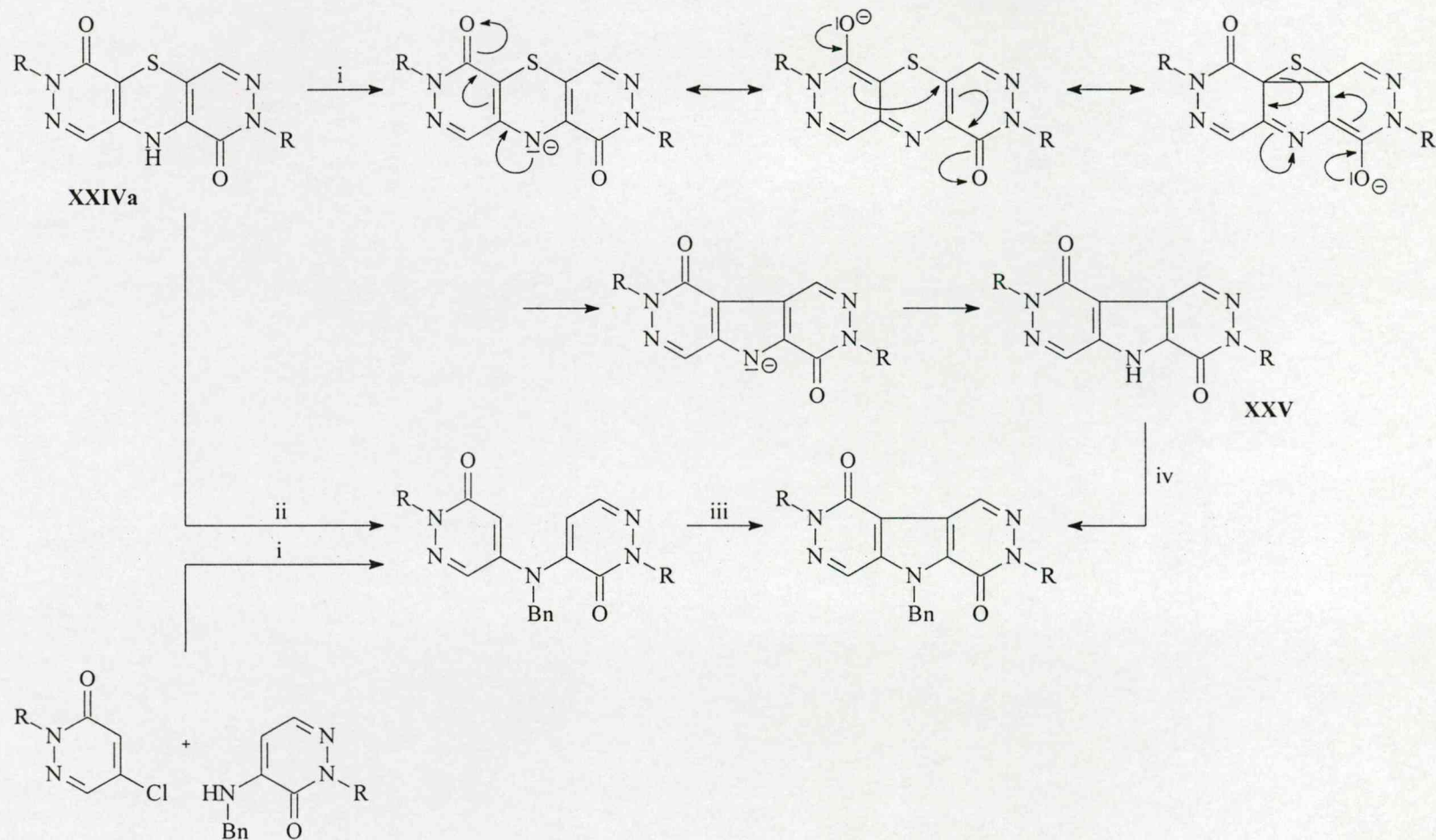


(i): SOCl_2 ; (ii): $\text{Na}_2\text{S}/\text{EtOH}$, Δ .

I-9. reakcióvázlat.

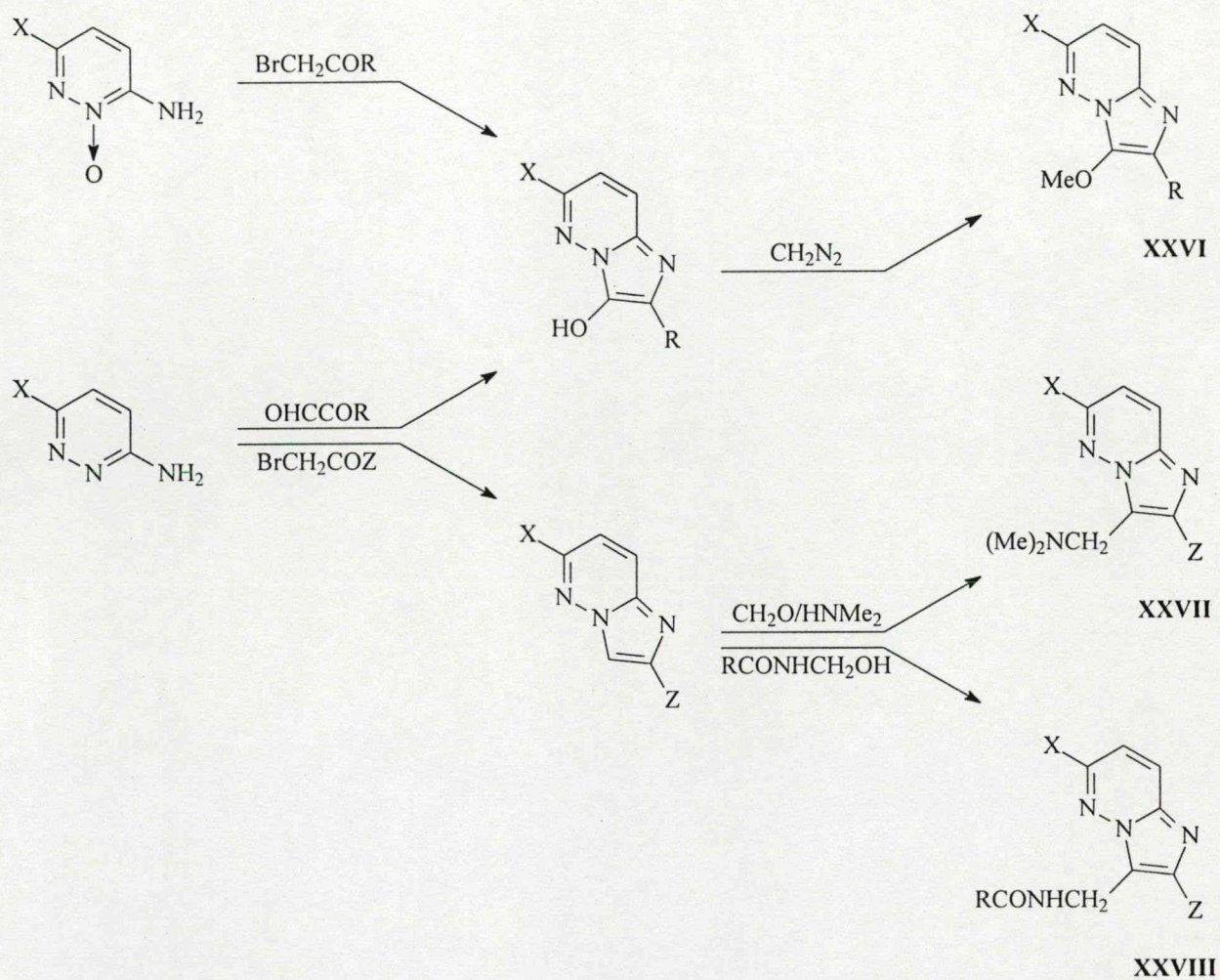


I-10. reakcióvázlat.

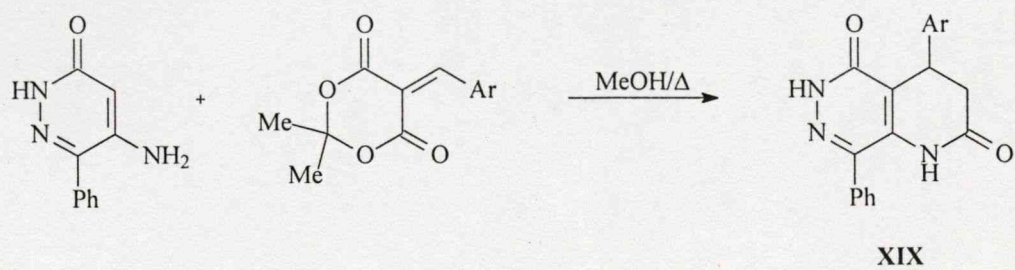


(i): bázis; (ii): 1. BnCl, 2. RaNi; (iii): hv; (iv): BnCl.

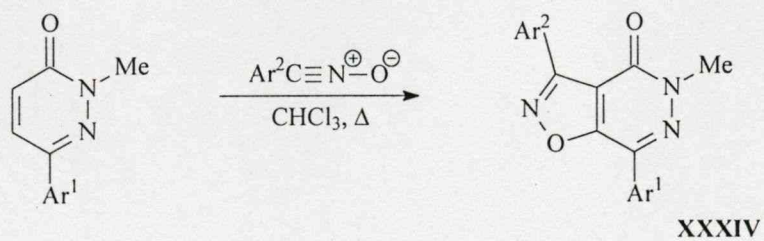
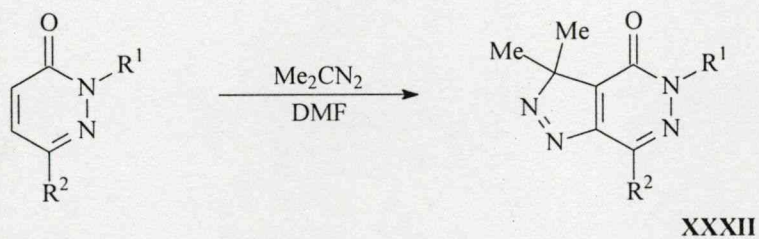
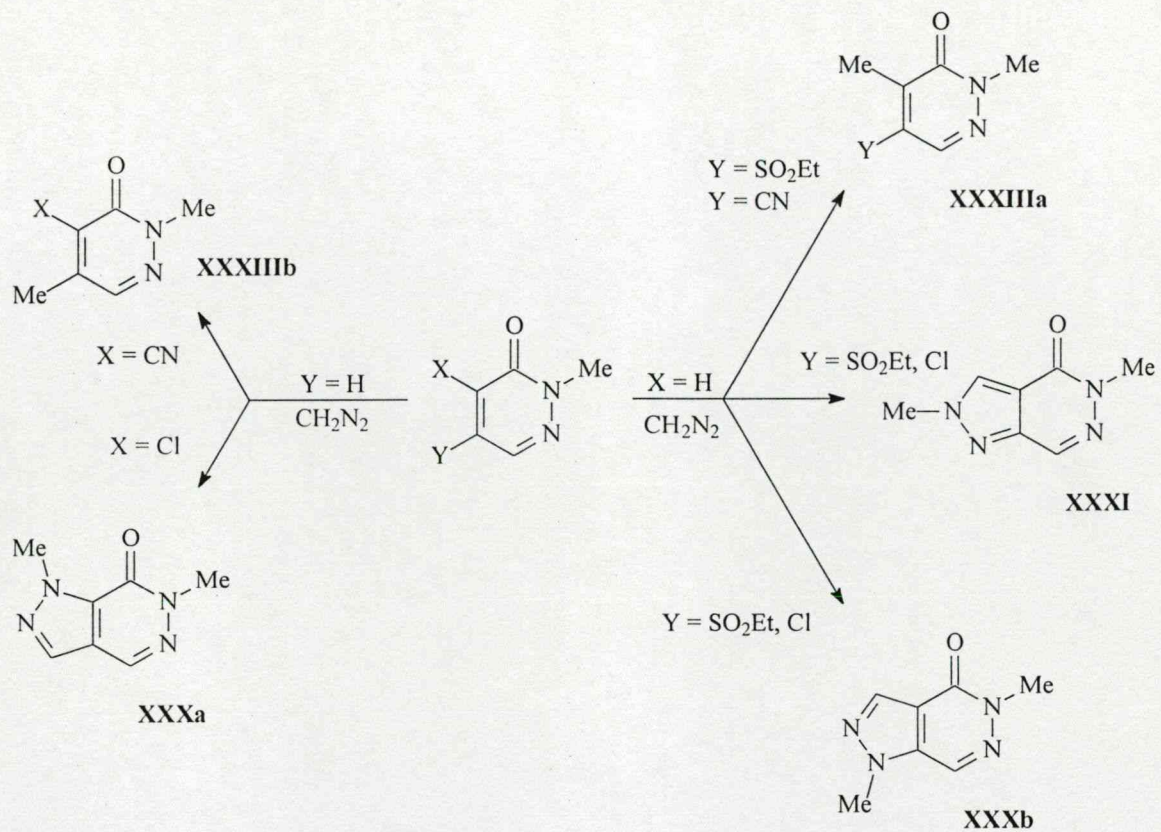
I-11. reakcióvázlat.



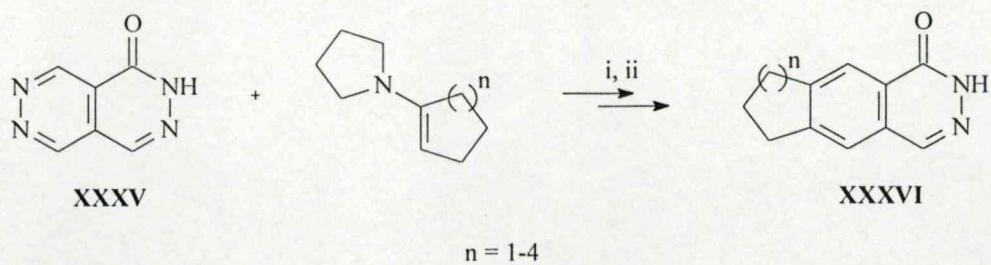
I-12. reakcióvázlat.



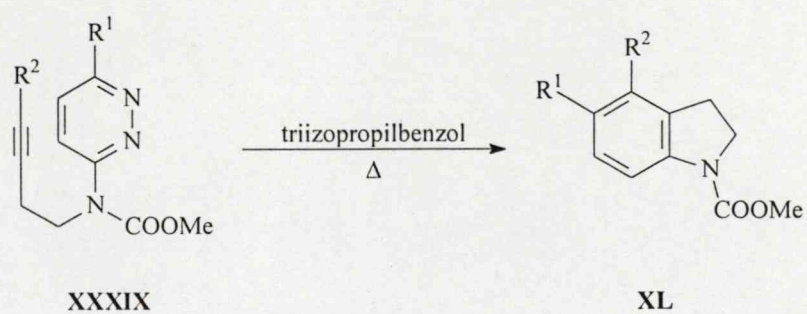
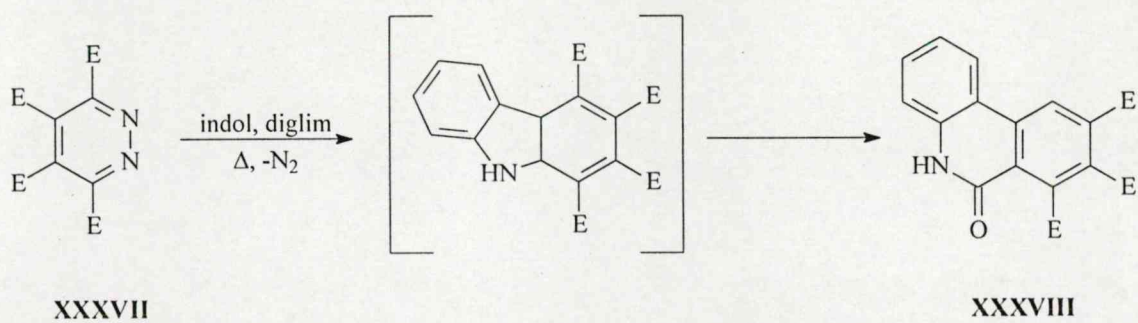
I-13. reakcióvázlat.



I-14. reakcióvázlat.



(i): dioxán, reflux; (i): propanol, AcOH, reflux.



EREDMÉNYEK

1. Gyógyszerkémiai eredmények

A disszertációban bemutatásra kerülő gyógyszerkémiai munkák kardiovaszkuláris (hipertónia és szív ritmuszavarok), urológiai (prosztata hipertrófia), valamint központi idegrendszeri kórképek (memóriazavarok és szorongás) kezelésére alkalmas új vegyületek kutatására/fejlesztésére vonatkoznak. Valamennyi terület igen nagy jelentőségű e betegségek lehetséges súlyos következményei és az érintettek nagy száma miatt. Munkánkat azonban az is motiválta, hogy a kezelésükre rendelkezésre álló gyógyszerpark csak részben felelt meg a korszerű terápiás igényeknek. Így arra törekedtünk, hogy gyógyszerjelölt vegyületeink újdonságát és haladó jellegét az új kémiai szerkezethez társuló újszerű és előnyösebb biológiai mechanizmus és hatásprofil jellemezze. Az ennek érdekében a társ-tudományterületek képviselőivel gondosan megtervezett teljes preklinikai gyógyszerkutatási, fejlesztési fázisból a mi munkánk közvetlenül a kutatási fázishoz kapcsolódott (bár természetesen részt vettünk fejlesztési feladatok megoldásában is), amelynek legfontosabb eseményei a biológiai mechanizmus és szűrőrendszer definiálása, a vegyülettervezés és szintézis, valamint ehhez kapcsolódóan, a hatás-szerkezet analízis.

A biológiai támadáspont: szelektivitási szempontok

A gyógyszerkutatás szemléletváltásának megfelelően, a 80-as évektől a mechanizmus-alapú gyógyszerkutatás terjedt el. A kiindulópontot az a hatóhely (általánosságban receptor) képezi, amelynek kulcsszerep tulajdonítható a kórkép patomechanizmusában. A vegyülettervezés szempontjából ez a gyakorlat előnyösebb, mint az *in vivo* adatokon alapuló tervezés, hiszen a receptorális mérések adatait nem torzítják az egyes vegyületek esetleg nagyon is eltérő farmakokinetikai tulajdonságai. Ezt a módszert mi magunk is követendőnek tartottuk. A receptor-kötési adatok alapján a nem kellően szelektív, több receptortípust is érintő hatásprofil kideríthető. Így például bizonyos kationos G-fehérje kapcsolt receptorok, különösen az utóbbi években felfedezett számtalan altípusa közötti szoros szerkezeti rokonság miatt egy vegyület akár 4-5 receptortípushoz is közel azonos affinitással kötődhet, ami adott esetben kedvezőtlen biológiai hatásokat okozhat. Ilyenkor a receptor-szelektivitás nyilvánvalóan kívánatos cél. Ennek nyomán a receptor-kötés költséghatékony és gyors vizsgálatának megteremtésével (klónozás, kombinatórikus kémia, automatizált kötési módszerek), szinte egyeduralkodóvá vált a nagy aktivitású (itt annyi mint: nagy affinitású) és nagy szelektivitású, csak egy bizonyos receptor-altípushoz kötődő vegyületek kutatása. Ez a stratégia azonban több szempontból is vitatható. Az uniformizált 'egy receptor egy betegség' koncepció sokszor túlságosan is leegyszerűsíti a kórkép patomechanizmusát; a kutatás kezdeti szakaszában elhanyagolja az egyéb gyógyszerkémiai szempontokat. Mindez gyakran terelte rossz pályára a kutatásokat, és így az eredmény sem a célhatást, sem a mellékhatásokat tekintve távolról sem lett optimális. Ma e kudarccokat túlnyomóan a gyógyszerjelölt gyenge (talán a 'szuper-affinitásnak' is köszönhető) kinetikai tulajdonságainak tulajdonítják, s ezért az utóbbi pár évben a korábban a fejlesztési fázisban elvégzett vizsgálatok egy részét a kutatási fázisba integrálták: a farmakokinetikai tulajdonságok, toxicitás előrejelzésére képes *in vitro* módszereket alkalmaznak. E nyilvánvalóan pozitív változás mellett, megmaradt a receptor-szelektivitás iránti - szerintünk időnként túlzott mértékű - igény, és ezt elérendő, vegyület-százezrek tesztelése. Azt gondoljuk, hogy ez az igen-nem típusú, egyébként a legkorszerűbb technikát alkalmazó és óriási költséget felemésztő rendszer még nem garanciája a sikernek. Jellegéből adódóan, aligha egyeztethető össze egy elemző biológiai/farmakológiai szűrőrendszerrel, amelynek – bár messze kisebb az áteresztőképessége – minőségileg jobb az információtartalma. Szerintünk, ez utóbbi módszerrel, a vegyület százezrek helyett, ésszerű és kreatív gyógyszerkémiai szempontok alapján és korszerű molekula modellezési módszerekkel tervezett akárcsak száz vegyületet vizsgálva, ma is el lehet jutni versenyképes gyógyszerjelölt molekulákhoz. Különösen eredményes lehet ez a

stratégia azokon a terápiás területeken, ahol a több támadáspontú hatóanyagok kutatását az összetett hatásmechanizmusú, úgynevezett nem-tiszta ('dirty') molekulákkal elért kedvező klinikai tapasztalatok alapozzák meg. A gyógyszerjelölt valós értékét e hatásterületeken a komponensek keverési aránya határozza meg, és annak optimalizálása a gyógyszerkémikus, biokémikus, farmakológus, klinikus összehangolt munkáján, a vegyülettervezésen és szűrőrendszeren múlik.

Vegyülettervezés - biológiai szűrőrendszer

Biológiai szűrőrendszerünk első szakaszában a biológus és farmakológus által alkalmazott, jól definiált receptor-kötési módszer(ek) mellett, a kórkép szempontjából releváns egyéb *in vitro* és *in vivo* módszereket is használtunk, ezek körét és relatív súlyát a döntési mechanizmusban minden egyes projekt esetében igen gondos analízis alapján határoztuk meg.

A dolgozatomban bemutatott kutatásokhoz kapcsolódó biológiai mérések döntő többségét a Gyógyszerkutató Intézet Farmakológiai és Biokémiai osztályain végezték.

Kutatási területeinken a 80-as években a receptor (és a kötőhely) szerkezetéről közvetlen információ még nem állt rendelkezésre. A receptoraffinitás/hatás szerkezeti követelményeit klasszikus gyógyszerkémiai módszerekkel analizáltuk: általában a molekula egyszerre egy helyen történő szerkezeti változtatásával okozott biológiai hatásváltozás orientálta a kémiai tervezést. Ennek a megközelítésnek az az elvi gyenge pontja, hogy a molekula biológiai hatásához az egyes szubsztituensek nem egymástól függetlenül járulnak hozzá. A 90-es évek elején a Gyógyszerkutató Intézetben – az elsők között hazánkban –, később jelenlegi munkahelyemen a Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetében is megteremtettük a korszerű három dimenziós (3D) QSAR módszerek alkalmazásának feltételeit, s a vegyülettervezésben azokat azóta is rendszeresen alkalmazzuk. Ezáltal lehetővé vált a molekula tér- és elektronszerkezete és a biológiai hatás kapcsolatának a korábbiaknál egzaktabb analízise és a biológia hatás magabiztosabb előrejelzése.

1.1. α -Adrenoceptor gátló 2-*N*-aminoalkil-3(2*H*)-piridazinon származékok

1.1.1. α -Adrenoceptor blokkoló és vérnyomáscsökkentő hatás

A magas vérnyomás betegség összetett etiológiája alapján többféle mechanizmussal érhető el vérnyomáscsökkenés. Mintegy húsz éve a hipertónia gyógyszeres kezelése még nem volt megoldott. Az akkor rendelkezésre álló szerek hatásmódja behatárolta alkalmazásukat, különösen ami a mellékhatásokat és biztonsági szempontokat illeti, például az egyébként hatékony, szélesspektrumú, nem-szelektív $\alpha_1 + \alpha_2$ -adrenoceptor gátlók az α_2 -receptorok pre- és posztoszínaptikus receptorainak együttes gátlása miatt kedvezőtlen mellékhatásokkal rendelkeztek.²¹ A gyógyszerterápia számára akkoriban az egyik legkorszerűbbnek tekintett hatóanyagcsoportot a szelektív α_1 -adrenoceptor blokkolók képviselték (prototípusuk a prazosin).

Mi abból indultunk ki, hogy ha sikerülne egy olyan vegyületet előállítani, amely posztoszínaptikusan szelektív α -receptor gátló, az hatásspektrumának szélessége szempontjából és mellékhatásait tekintve egyaránt előnyös és biztonságos gyógyszerjelölt lehet.

1.1.1.1. Szintézis

A hatástani szempontok alapján α -adrenoceptor farmakofor-csoportként fenoxialkilamino-, és (benzodioxanil)metilamino-csoport és piridazinongyűrű összeépítését határoztuk el. Egyrészt több antihipertenzív vegyületünkben szerepelt már piridazincsoport,^{22,23} másrészt úgy gondoltuk, hogy a piridazinon karbonil-oxigénje és/vagy *N*-1 atomja, sőt maga a gyűrű is kedvező esetben további receptorális kötőhelyeket képviselhet. A két szerkezeti egységet egy szintetikusán változtatható hosszúságú alkil láncsal kötöttük össze (1.1. és 1.2. táblázat).²⁴⁽³⁾ Az *N*-alkilezett piridazinokat vagy a megfelelően szubsztituált 1 3(2*H*)-piridazinonok 2 haloalkilaminokkal végzett *N*-alkilezési reakciójával vagy haloalkilpiridazinonok és aminok reakciójával állítottuk elő (1.1. reakcióvázlat, A, illetve B út).

1.1. táblázat. 2-Aminoalkil-3(2*H*)-piridazinon-származékok (3-6, 9).

Vegyület	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	módszer
3.1	H	H	H	H	Bd	Bn	2	A
3.2	COOC ₂ H ₅	H	H	H	Bd	Bn	2	A
3.3	morfolino	H	H	H	Bd	Bn	2	A
3.4	4-(etoxikarbonil)-1-piperazinil	H	H	H	Bd	Bn	2	A
3.5	3,5-dimetil-1-pirazolil	H	H	H	Bd	Bn	2	A
3.6	1-imidazolil	H	H	H	Bd	Bn	2	A
3.7	H	H	H	H	Bd	Bn	3	B
3.8	CH ₃	H	H	H	Bd	Bn	3	C
3.9	morfolino	H	H	H	Bd	Bn	3	C
4.1	H	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.2	COOC ₂ H ₅	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.3	morfolino	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.4	dimetilamino	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.5	4-(etoxikarbonil)-1-piperazinil	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.6	1-imidazolil	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.7	3,5-dimetil-1-pirazolil	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.8	3,5-dimetil-5-nitro-1-pirazolil	H	H	H	PE	Bn	2	A
4.9	dimetilamino	H	H	H	PE	Bn	3	A
4.10	Cl	CH ₃	H	H	PE	Bn	2	A
5.1	H	H	H	H	Bd	H	2	D
5.2	COOC ₂ H ₅	H	H	H	Bd	H	2	D
5.3	1-imidazolil	H	H	H	Bd	H	2	D
5.4	3,5-dimetil-1-pirazolil	H	H	H	Bd	H	2	D
5.5	H	H	H	H	Bd	H	3	D
5.6	Cl	H	H	H	Bd	H	3	E
5.7	CH ₃	H	H	H	Bd	H	3	D
5.8	Ph	H	H	H	Bd	H	3	D
5.9	morfolino	H	H	H	Bd	H	3	D
5.10	1-imidazolil	H	H	H	Bd	H	3	D
5.11	6-[1,4]benzodioxanil	H	H	H	Bd	H	3	D
5.12	H	H	CH ₃	H	Bd	H	3	D
5.13	H	CH ₃	H	H	Bd	H	3	D
5.14	H	H	H	CH ₃	Bd	H	3	D
6.1	H	H	H	H	PE	H	2	D
6.2	Cl	H	H	H	PE	H	2	E
6.3	COOC ₂ H ₅	H	H	H	PE	H	2	D
6.4	dimetilamino	H	H	H	PE	H	2	D
6.5	morfolino	H	H	H	PE	H	2	D
6.6	1-imidazolil	H	H	H	PE	H	2	D
6.7	4-(etoxikarbonil)-1-piperazinil	H	H	H	PE	H	2	D
6.8	3,5-dimetil-1-pirazolil	H	H	H	PE	H	2	D
6.9	H	H	H	H	PE	H	3	F
6.10	Cl	H	H	H	PE	H	3	E
6.11	1-pirrolil	H	H	H	PE	H	3	E
6.12	dimetilamino	H	H	H	PE	H	3	D
6.13	H	H	H	H	PP	H	3	F
6.14	Cl	H	H	H	PP	H	3	E
6.15	H	H	H	H	2-F-PE	H	3	F
6.16	Cl	H	H	H	2-F-PE	H	3	E
6.17	Cl	H	H	H	4-F-PE	H	3	E
6.18	Cl	H	H	H	2-Cl-PE	H	3	E
6.19	Cl	H	H	H	2-MeO-PE	H	3	E
6.20	Cl	H	H	H	4-CONH ₂ -PE	H	3	E
6.21	Cl	H	H	H	PTE	H	3	E
6.22	Cl	H	H	H	H	H	3	I
6.23	H	H	H	H	ME	H	3	F
6.24	Cl	H	H	H	ME	H	3	E
6.25	morfolino	H	H	H	CH ₃	H	2	D
9.1	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	3	F
9.2	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	3	E
9.3	Cl	H	H	H	ftálimido		3	J
9.4	morfolino	H	H	H	CH ₃	Bn	2	A
9.5	Cl	H	H	H	4-(4-MeOPh)-1-piperazinil		3	E

Rövidítések: Ph: fenil, PE: 2-fenoxietil, PP: 3-fenoxipropil, Bn: benzil, ME: 2-morfolinoetil, PTE: 2-feniltioetil, Bd: .

Az A úton az alkilezést a piridazinon nátrium- vagy kálium-sójjával etanolban, illetve benzolban vagy toluolban végeztük, az utóbbi két esetben tetrabutilammónium-bromid jelenlétében (A-C módszer). A szekunder aminok esetében aminként *N*-benzil-csoporttal védett származékokat alkalmaztunk, majd a védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el, amikor is a debenzilezés számottevő

mellékreakció nélkül játszódik le. Az *N*-alkilezés szekunder aminok halopropil származékával az alkilezőszer szerkezetétől is függő, alkalmas reakciókörülmények között általában szintén elvégezhető. A reakciók hozama rendszerint elfogadható és a reakció méretnövelhető.

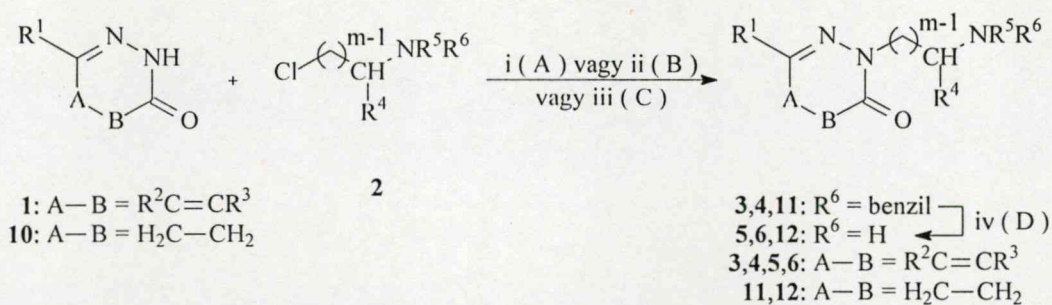
1.2. Táblázat. 2-[3-(2-[1,4]Benzodioxanilmetilamino)propil]-4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinon-származékok (11, 12).

Vegyület	R ¹	R ⁶	Módszer
11.1	H	Bn	C
11.2	CH ₃	Bn	C
12.1	H	H	D
12.2	CH ₃	H	D
12.3	Ph	H	B, D
12.4	6-[1,4]benzodioxanil	H	B, D

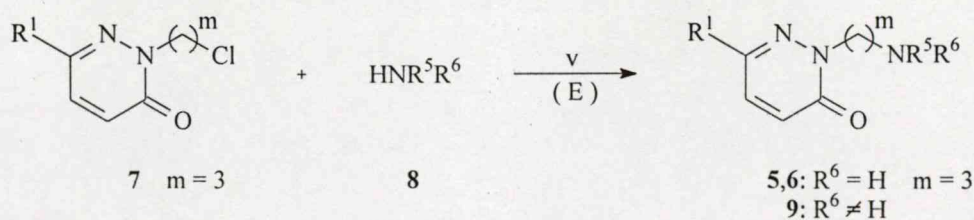
Rövidítések: l. 1.1. táblázat

1.1. reakcióvázlat.

A út



B út

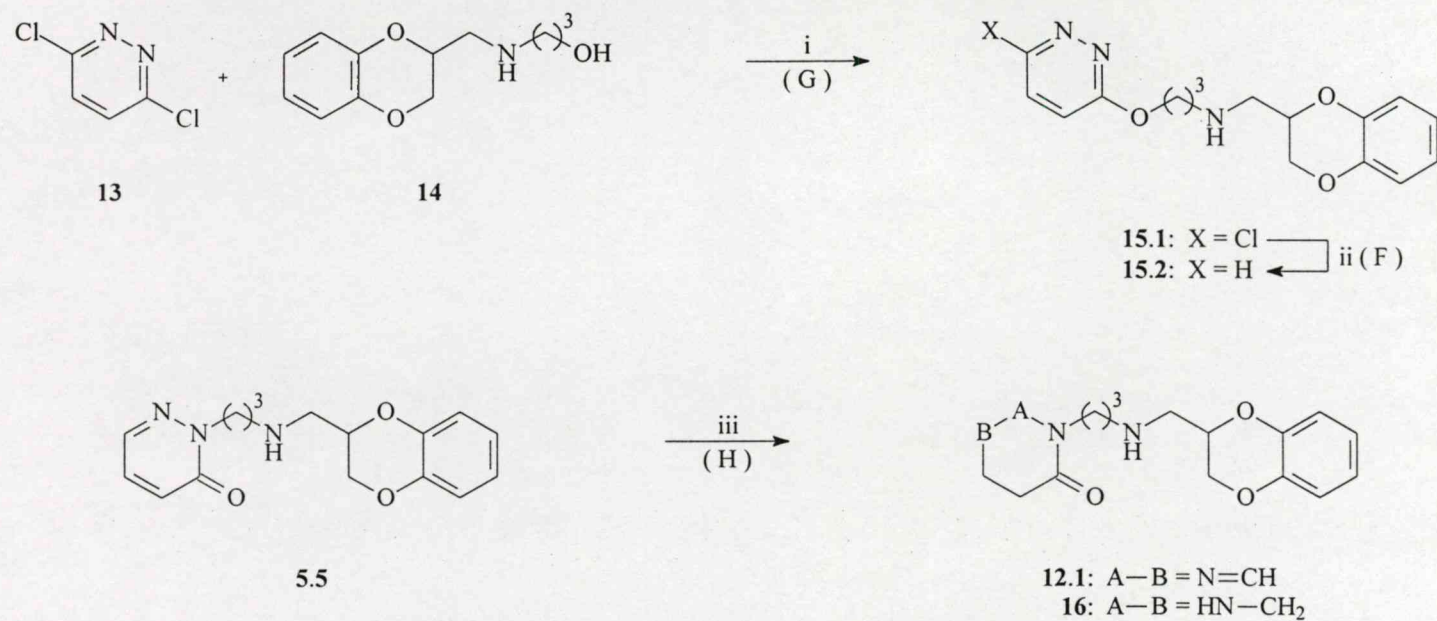


(i): 1. NaOEt, bepárlás, 2. RCl, EtOH, reflux; (ii): 1. KOH, MeOH, bepárlás, 2. RCl, TBAB, benzol, reflux; (iii): 1. KOH, MeOH, bepárlás, 2. RCl, toluol, reflux; (iv): H₂, Pd/C, EtOH-HCl, rt; (v): K₂CO₃, DMF, 95-100 °C.

Rövidítések: Me = metil, Et = etil, TBAB = tetrabutilammónium-bromid, DMF = dimetilformamid.

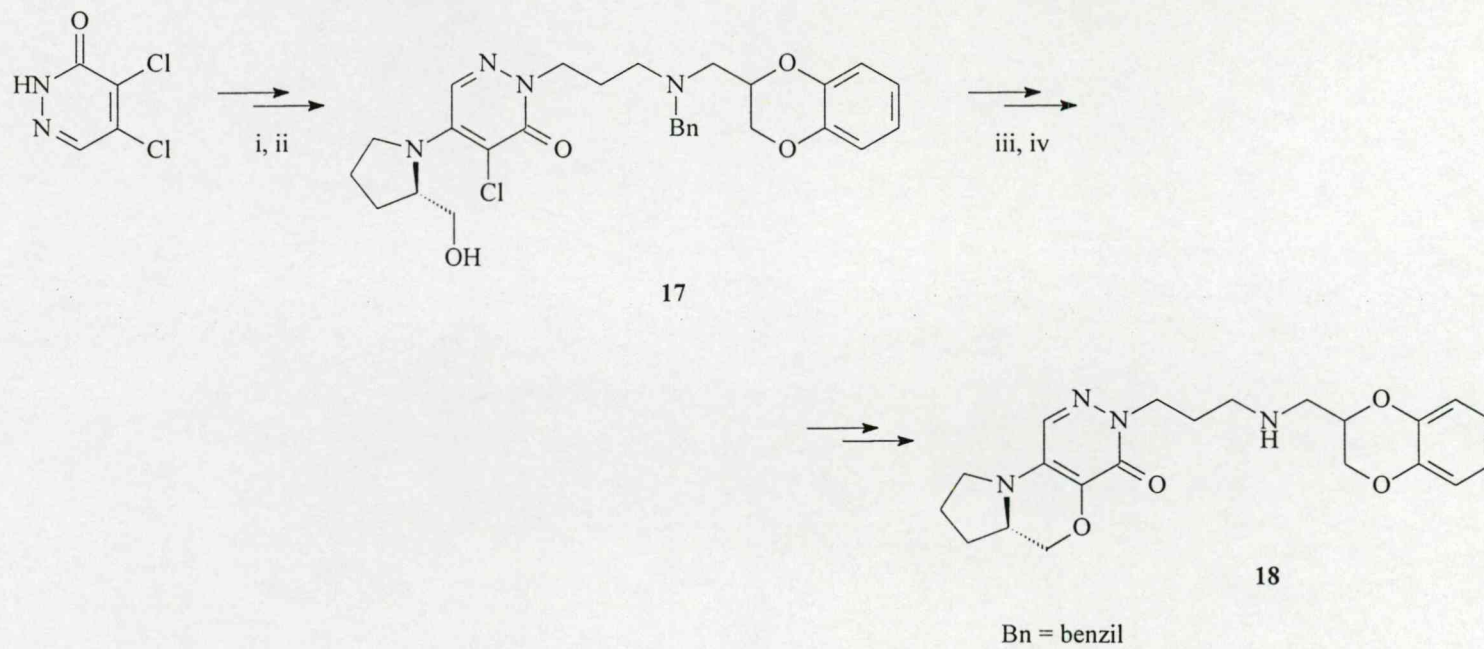


1.2. reakcióvázlat.



(i): $\text{KOBU}^{\text{terc}}$, *terc*-BuOH, 40 °C; (ii): H_2 , Pd/C, KOH-EtOH, rt; (iii): H_2 (P = 2 MPa), Pd/C, EtOH-HCl, 40 °C.

1.3. reakcióvázlat.

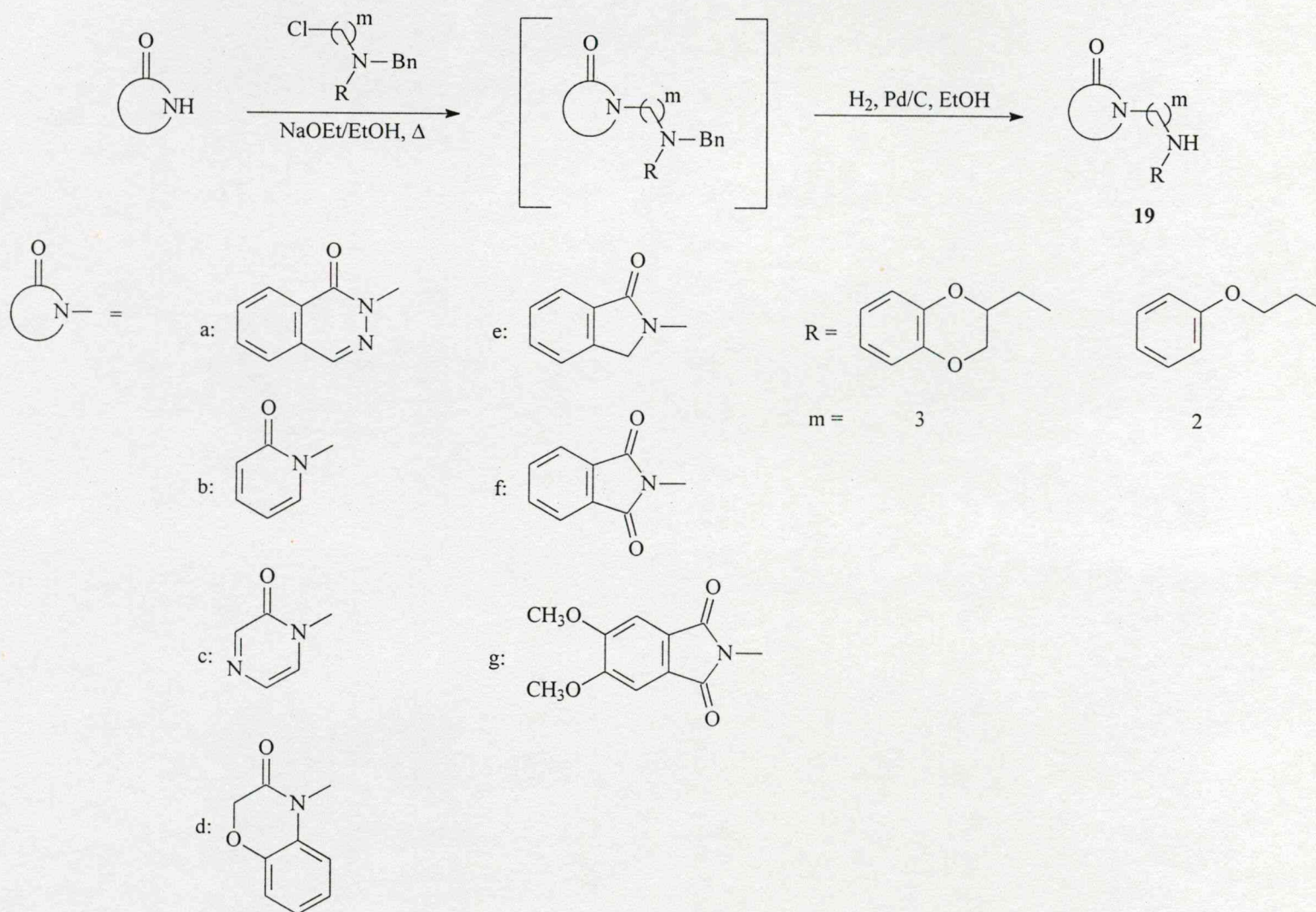


(i): (*S*)-prolinol, (ii): $\text{RN}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$; (iii): NaOBu; (iv): H_2 , Pd/C.

Bn

Rövidítések: Bu = butil, Bn = benzil.

1.4. reakcióvázlat.



Az 5.5 (GYKI 12743) vegyület igen kedvező hatása (l. alább) alapján előállítottuk a vegyület részlegesen és teljesen telített analógjait is. Egyébként a 12 típusú dihidroszarmazékok a 10 dihidropiridazinonok alkilezésével is előállíthatók (1.2. reakcióvázlat).

Az A úton a piridazinon NH-deprotonálásával képzett anion ambidens nukleofil, így alkilezési reakciójában elvben N-alkilezés mellett O-alkilezés is végbemehet. Megfigyeléseink szerint az 1 és 2 vegyületek reakciójában, az adott körülmények között O-alkil vegyületek legfeljebb néhány százalékban képződnek. A leghatékonyabb N-alkil vegyületek O-alkil párját más úton nyertük: 3,6-diklórpíridazinból például (benzodioxanilmetil)aminopropanollal állítható elő az 5.5 N-propil vegyület 15.2 O-propil regioizomerje (1.2. reakcióvázlat).

A B úton a 7 haloalkilpiridazinon vegyületeket (melyeket 3-píridaziniloxipropanolok átrendeződési reakciójával kaptunk; l. 2.1. fejezet) a megfelelő aminnal dimetilformamidban kálium-karbonát jelenlétében reagáltattuk.

Az A és B út közül hozam szempontjából rendszerint az A út az előnyösebb.

Az 5.5 vegyület píridazingyűrűje helyett kondenzált píridazinvázis 18 analógját (1.3. reakcióvázlat) is előállítottuk.²⁵⁽²⁾ A 18 vegyületet 4,5-diklór-3(2H)-píridazinonból négy lépésben nyertük: L(S)-prolinollal n-butanolban a főtermékként kapott 5-pírolidinopíridazinon származékából N-alkilezéssel jutottunk a 17 vegyülethez, majd az oxazingyűrűt n-butanolban nátrium-butilláttal alakítottuk ki, végül az N-benzil-csoportot katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk. A lépések ilyen sorrendje azért fontos, mert a 2-helyzetben szubsztituálatlan píridazinonból a gyűrűzárási reakció nem megy végbe. (A diklórpíridazinonok nukleofil szubsztitúciós reakciójával és az oxazingyűrű képzésével a 2.2., illetve az 1.2.1. fejezetben foglalkozom részletesebben.)

A píridazingyűrű helyett más heterogyűrűt tartalmazó benzodioxanilmetil-csoporttal vagy (fenoxietil)aminoalkil-csoporttal alkilezett 19 típusú laktámok is simán előállíthatók (1.4. reakcióvázlat).²⁶⁽⁹⁾

1.1.1.2. Farmakológiai eredmények és hatás-szerkezet összefüggések

A vegyületek receptor affinitását patkány szívizomsejt membránon (α_1) és humán vérlemezke preparátumon (α_2) direkt receptor-kötési vizsgálatokban határozták meg. Az *in vivo* α -receptor antagonistá hatást az adrenalin vérnyomást fokozó hatásának gátlásával minősítették. A vérnyomáscsökkentő hatást hipertónia állat-modelleken mérték.^{24(3),26(9)}

A hatás-szerkezet összefüggések szempontjából érdekesebb biológiai eredményeket az 1.3. táblázat tartalmazza.

A vizsgált vegyületek körben az α -adrenoceptor affinitási adatok és az *in vivo* vérnyomáscsökkentő adatok általában jól korrelálnak egymással. A *terc*-aminok gyakorlatilag hatástalannak bizonyultak. Számos vegyület jelentős, a referensekkel összemérhető affinitást mutat az α_2 -receptorokhoz, α_1 -receptor affinitásuk bár a fentolaminét eléri, de a prazosinénál gyengébb. Megfigyelhető, hogy a píridazinonyűrű 6-helyzetében hidrogén, fenil-, morfolino- vagy dimetilamino-csoport általában előnyös (például 5.5, 5.8, 5.9, 6.4), míg az imidazolil- (5.10), dimetilpirazolil- vagy etoxikarbonil-csoport (6.8, illetve 6.3 az 1.3. táblázatban nem szerepelnek) nem kedvező a hatás szempontjából. A píridazinonyűrű 4- vagy 5-metil szubsztituense (5.12-5.14) a hatást alig befolyásolja (v.ö. 5.5), viszont a 18 [4,5]-kondenzált analóg (nem szerepel a táblázatban) gyakorlatilag hatástalan. Több példa azt támasztja alá, hogy az amino-nitrogén szubsztituenseként a 2-benzodioxanilmetil-csoport a fenoxietil-csoportnál előnyösebb (5.5 vs. 6.9). Az amino- és píridazin-nitrogéneket összekötő láncként a nem elágazó propillánc különösen kedvező. A 19 típusú laktámok α -receptor gátló és vérnyomáscsökkentő hatása az 5.5 píridazinon-származék hatásánál gyengébb (az adatokat l. ref. 26(9)), érdekes, hogy e vegyületek általában a píridazin analógoknál toxikusabbak.

1.3. táblázat. Az 5, 6, 12 és 15 vegyületek vérnyomásra (közepes artériás nyomás, MABP) és a szívfrekvenciára (HR) gyakorolt hatása normotenzív macskában (1 mg/kg id.), és receptor kötési adatai.

Vegyület No	MABP ^a (Δ mmHg)	HR (Δ min ⁻¹) ^a	receptor kötés, pKi ^b	
			[³ H]prazosin (α_1)	[³ H]yohimbin (α_2)
5.1	0	0	5,47 \pm 0,14 (2)	6,67 \pm 0,31 (2)
5.5	-60	-35	7,03 \pm 0,09 (10)	7,51 \pm 0,01 (6)
5.8 ^c	-25	0	8,16 \pm 0,10 (2)	8,57 (1)
5.9	-60	-50	7,73 \pm 0,33	8,29 \pm 0,13
5.10	-10	0	6,21 \pm 0,14 (2)	7,06 \pm 0,08 (2)
5.12	-30 (20)	+20	7,22 \pm 0,27	7,38 \pm 0,15
5.13	-40 (20)	0	7,01 \pm 0,35	7,09 \pm 0,08
5.14	-40	-5	6,23 \pm 0,04	7,81 \pm 0,16
6.4	-35	-10	6,16 \pm 0,13	8,12 \pm 0,33
6.9	-40	+10	6,01 (1)	-
6.10	-25 (20)	-5	6,37 \pm 0,13	6,69 \pm 0,12
6.12	-15	0	6,49 \pm 0,09 (2)	7,56 \pm 0,32 (2)
6.13	-20	-15	6,01 \pm 0,14	5,80 \pm 0,09
12.3	-40	+5	7,75 \pm 0,09	8,27 \pm 0,15
prazosin	-	-	9,55 \pm 0,07 (11)	6,05 \pm 0,08 (4)
yohimbin	-	-	6,12 \pm 0,05 (6)	8,79 \pm 0,05 (14)
idazoxan	-	-	5,40 \pm 0,06	7,49 \pm 0,06 (4)
fentolamin	-	-	7,37 \pm 0,15 (4)	7,61 \pm 0,06 (4)

^aA kezelést követő 30. percben mérve, ettől eltérő mérési időpontot megadjuk. ^bPatkány szívmembrán, jelzett ligandum: [³H]prazosin, illetve humán vérlemezke, [³H]yohimbin, 3 mérés átlaga \pm SEM, ettől eltérő számot megadjuk. ^cToxikus 5 mg/kg dózisban.

A kedvező farmakológiai adatok és mechanizmus vizsgálatok alapján az 5.5 (GYKI 12743) vegyületet választottuk ki részletes preklinikai fejlesztésre, amelynek eredményei az alábbiakban összegezhetők.²⁷

- i) a GYKI 12743 rendelkezik a kívánt receptor-szelektivitással: jelentősen gátolja az α_1 és a posztiszinaptikus α_2 -receptorokat, míg a preszinaptikus α_2 -receptorokat érszöveten nem gátolja;
- ii) különféle *in vivo* modelleken jelentős akut vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik;
- iii) vérnyomáscsökkentő hatása jelentős orális alkalmazás mellett, és tartós kezelés során tolerancia nem alakul ki;
- iv) széles dózistartományban sem figyelhetők meg kedvezőtlen kardiovaszkuláris és egyéb mellékhatások;
- v) akut és szubakut (3 hónapos) toxicitása elfogadható és terápiás indexe jónak minősíthető;
- vi) a mutagenitási és teratogenitási vizsgálatok negatívak.

A vegyület méretnövelhető, technológiai és gazdaságossági szempontokból elfogadható szintézisét is megoldottuk (ez lényegében megegyezik egyik enantiomerének előállításí útjával, l. 1.5. reakcióvázlat; 1.2.1. fejezet).

A kedvező adatok alapján a GYKI 12743 humán Ia vizsgálatára is sor került. Jóllehet ez is elfogadható eredménnyel zárult, a vegyületet az akkori szponzor (Richter G. Gyár) - valószínűleg a vérnyomáscsökkentők negatív piaci tendenciái miatt - nem kívánta továbbfejleszteni. E döntés nyomán úgy tűnt, hogy a GYKI 12743 gyógyszerjelölt fejlesztése véglegesen lezárult. A vele elért kutatási eredményeknek később mégis lett gyakorlati jelentősége: a prosztata jóindulatú megnagyobbodásának (benignus prosztata hiperplázia, BPH) kezelésére alkalmas gyógyszerjelölt fejlesztésére vonatkozó projekt kiindulópontját képezték.

1.1.2. GYKI 16084: Egy új gyógyszerjelölt a benignus prosztata hiperplázia kezelésére

Mintegy másfél évtizede kezdték el rendszeresen alkalmazni a már fent említett α -adrenoceptor blokkoló fenoxibenzamint és prazosint a BPH kezelésére. Az α_1 gátlók a fokozott simaizomtónust (a BPH dinamikus komponense) csökkentik, de nem befolyásolják a megnagyobbodott prosztata miatt kialakult statikus komponenst (ez utóbbira hatnak a szteroid- 5α -reduktáz gátlók). Jóllehet az α -receptor gátló terápia csupán tüneti kezelést jelent, a lényegesen kockázatosabb sebési beavatkozás elkerülése vagy időpontjának kitolása önmagában jelentős eredmény. Később az eredetileg antihipertenzív szerként bevezetett α_1 -receptor gátlókat általában kipróbálták a BPH kezelésére is. Vérnyomáscsökkentő és adott esetben ahhoz társuló egyéb kardiovaszkuláris hatásai azonban a BPH terápiájában nemkívánt mellékhatásnak minősülnek. A 90-es években előrelépést hoztak azok a molekuláris biológiai és farmakológiai eredmények, amelyek igazolták, hogy az α_1 - és α_2 -receptoroknak további altípusai vannak és azok szövet-eloszlása nem egyenletes. E vizsgálatok nyomán kiderült, hogy a prosztatában dominánsan az α_{1A} -adrenoceptor altípus van jelen, s ez reményt adott a BPH kezelésében hatékony, de kardiovaszkuláris mellékhatásoktól mentes gyógyszer fejlesztésére.²⁸⁻³² E hipotézist - miként azt összefoglaló elemzésünkben mi magunk is hangsúlyoztuk³³⁽¹⁵⁾ - az eddigi klinikai eredmények azonban nem igazolják, tehát úgy tűnik, hogy az *in vitro* α_{1A} -receptor szelektivitás és az *in vivo* prosztata-szelektivitás között nem szükségszerűen szoros a korreláció.³³⁽¹⁵⁾

A mi munkánk kiindulópontját is egy korábban antihipertenzív szerként fejlesztett vegyület, a posztoszínaptikusan szelektív α_1 -+ α_2 -adrenoceptor blokkoló *racém*-(benzodioxanilmetil)aminopropilpiridazinon vegyület (GYKI 12743, 5.5, 1.1. táblázat) képezte. A vegyület posztoszínaptikusan szelektív α_2 -blokkoló hatáskomponensét a BPH kezelésében az α_1 blokkolókhöz képest előnyös vonásnak gondoltuk, mivel a prosztatában nem csak α_1 , hanem α_2 -receptorok is jelen vannak, és utóbbiak is szerepet játszhatnak az intrauretrális nyomás csökkentésében. Később, egy másik kutatócsoport munkája arra is felhívta a figyelmet, hogy a BPH-t kísérő prosztata-feszülés ('stiffness') α_2 -receptor gátlókkal kedvezően befolyásolható. Mindezek alapján a 90-es évek elején indult kutatási projektünk célja a GYKI 12743 *racém* molekulának, és két enantiomerjének *in vitro* és *in vivo* vizsgálata a BPH szempontjából releváns, a hatékonyságot és prosztata-szelektivitást tisztázó receptor-kötési, funkcionális tesztekben és állat modelleken. Az enantiomerek vizsgálatát azért tartottuk szükségesnek, mert azok mind farmakodinámiás, mind kinetikai szempontból jelentősen különbözhetnek egymástól és a *racém* formától. Projektünk kezdetekor nagyon fontos érvnek tekintettük a GYKI 12743 molekulának biztonságfarmakológiai szempontból a preklinikai és klinikai vizsgálatokban történt kedvező minősítését, hiszen így joggal remélhettük, hogy akár magának a GYKI 12743 vegyületnek, akár valamely enantiomerének BPH irányba történő fejlesztése – legalábbis gyógyszerbiztonsági okokból (mellékhatások, toxicitás, mutagenitás, teratogenitás) – a szokásosnál sokkal kevésbé kockázatos. A fejlesztés során nagy hangsúlyt fektettünk a prosztata-szelektivitást közvetlenül igazolni képes farmakokinetikai vizsgálatokra. E szempontnak később Caine, a terápiás terület egyik szaktekintélye is nagy fontosságot tulajdonított.³⁴

1.1.2.1. Szintézis

A racém **5.5** (GYKI 12743) vegyület üzemi szintézisének kulcs-intermedierje a **20** (benzodioxanilmetilamino)propil-klorid (1.5. reakcióvázlat). Az **5.5** vegyület **5.5.1** (*R*, GYKI 16084) enantiomerjét a **20.1** vegyületből állítottuk elő, amelyhez (és enantiomerpárjához) a **20** vegyület dibenzoilborkósavval végzett rezolválásával jutottunk (1.5. reakcióvázlat, a reakcióvázlaton csak a **20.1** *R*-enantiomert tüntettem fel).³⁵⁽²⁹⁾

A két enantiomer abszolút konfigurációját CD spektroszkópiával (1.1. ábra)³⁶ és kémiai módszerrel is igazoltuk (1.6. reakcióvázlat). A kémiai korreláció során ismert úton, a racém **21** benzodioxanilmetanol enzimatis rezolválásával kapott **22** *S*-enantiomerből³⁷ állítottuk elő a **20.1** vegyület *S*-enantiomerét.

1.1.2.2. Farmakológiai eredmények

A GYKI 12743 és a két enantiomer biológiai hatását a Hársing L. vezetésével végzett receptor-affinitási, izolált szervi funkcionális kísérletekben, valamint *in vivo* modelleken korszerű referensekkel hasonlítottuk össze.³⁸

Izolált szervi funkcionális receptoriális vizsgálatokban (1.4., 1.5. táblázat) az összehasonlított vegyületek közül a GYKI 16084 mutatja a legjobb prosztata, illetve poszt- és preszinaptikus szelektivitást az α_1 - (ér vs. prosztata) és az α_2 -receptorok vonatkozásában. Különösen meggyőzőek az *in vivo* farmakológiai eredmények. Ezek is azt támasztják alá, hogy a GYKI 16084 hatás-profilja igen előnyös, így:

i) tesztoszteronnal előkezelt patkányokban (BPH modell) 100 $\mu\text{g/kg}$ iv. dózisban jelentősen csökkenti az intrauretrális nyomást és kedvezően befolyásolja a vizeletürítés paramétereit - e hatásában a vizsgálatok szerint mind az α_1 -, mind α_2 -receptor antagonist hatásának jelentősége van -, viszont a vérnyomást és szívfrekvenciát nem befolyásolja (1.6. táblázat);

ii) csökkenti a prosztata feszségét (stiffness), amely α_2 antagonist hatásával függ össze;

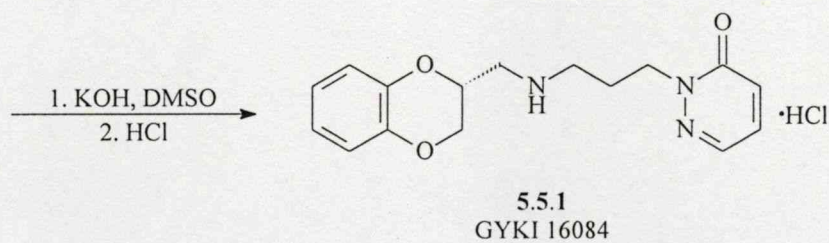
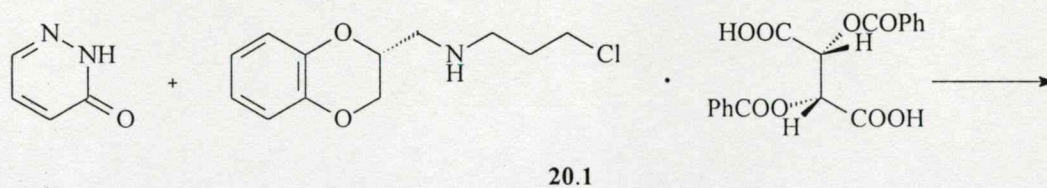
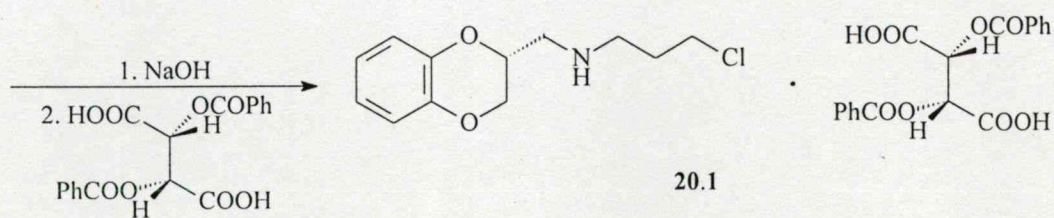
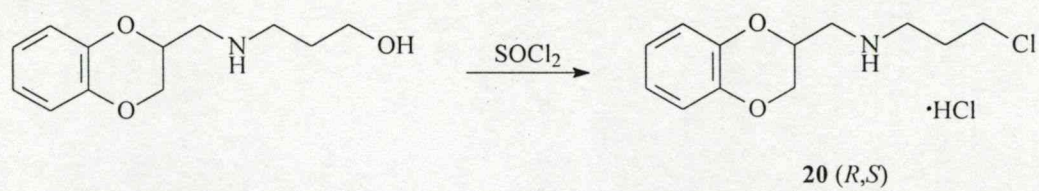
iii) intrauretrális nyomást csökkentő hatása - farmakokinetikai és farmakodinámiai tényezőknek köszönhetően - prosztata-szelektív;

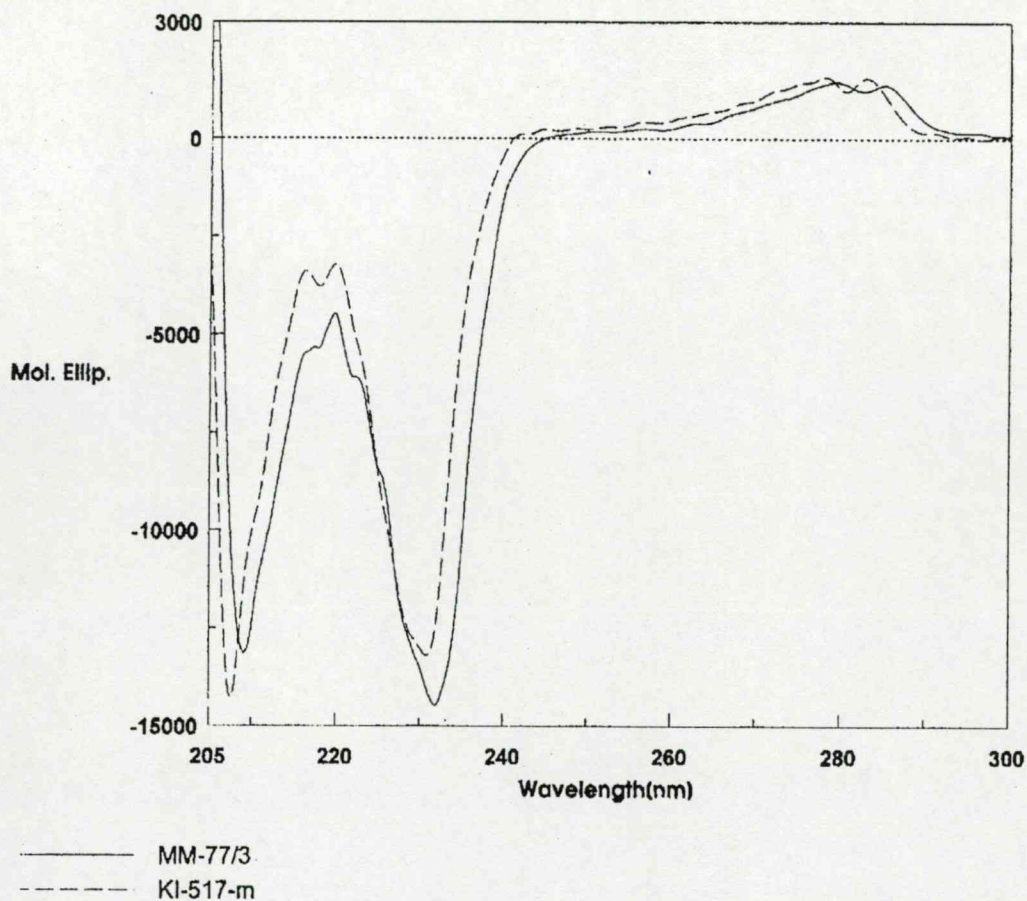
iv) nincs számottevő kardiovaszkuláris vagy egyéb nemkívánt mellékhatása;

v) toxikológiai szempontból biztonságos.

Mindezek alapján a GYKI 16084 a BPH kezelésében a rendelkezésre álló α_1 gátló szerekhez képest előnyösebb vegyületnek ígérkezik hatékonysága és a kardiovaszkuláris mellékhatások tekintetében egyaránt. A gyógyszerjelölt a klinikai Ia vizsgálaton nemrégiben sikeresen túljutott.

1.5. reakcióvázlat.



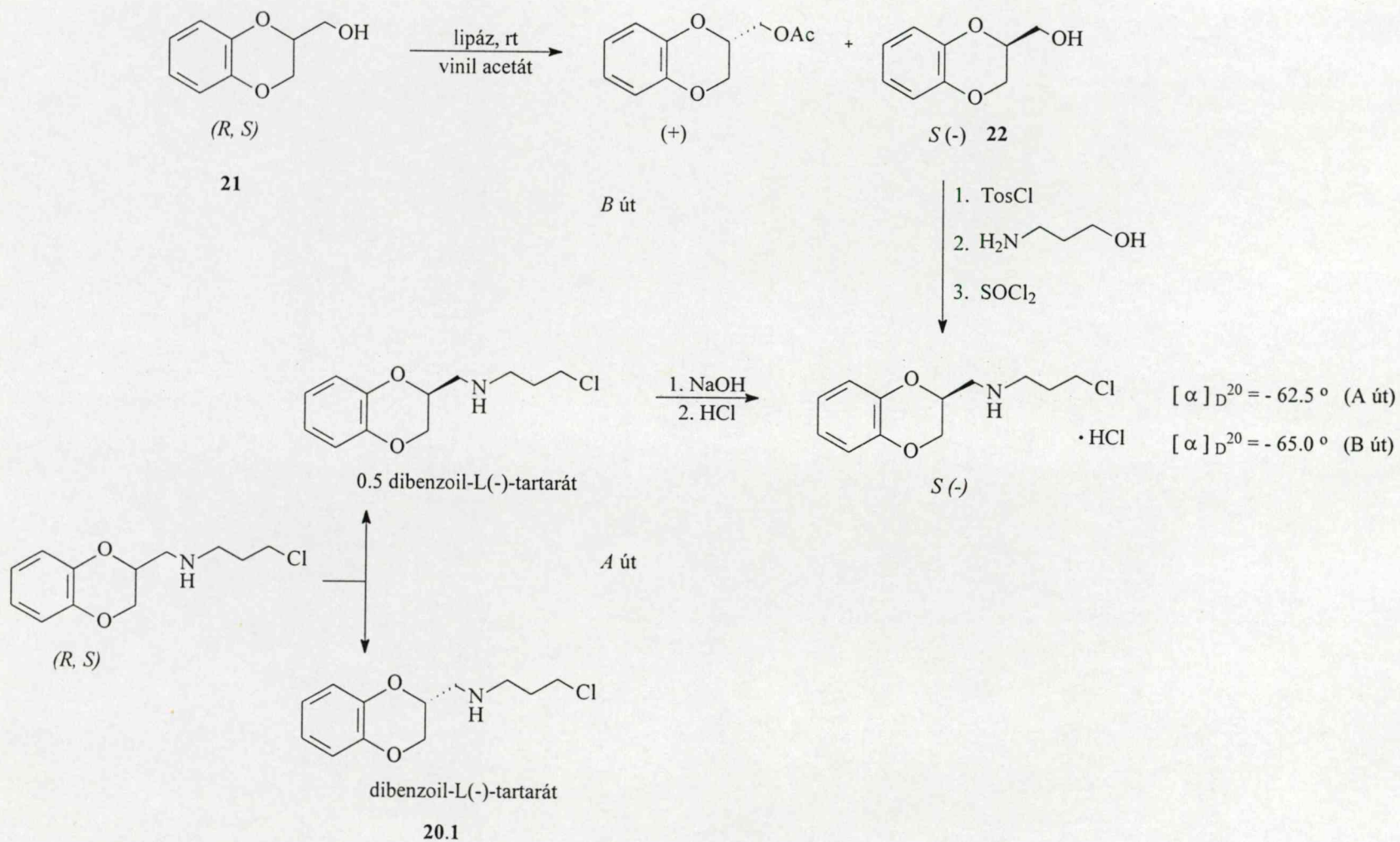


File Name: mm773m2s.jws
 Date: 6I24I98 9'43 (12I10I% 10'14]
 Sample: MM-77/3
 Cell Length: 0.1 cm
 Concentration: 0.005815 M
 Solvent: metanol
 Temperature: 25 °C
 Operator:
 Organization:
 Comment: MM-77I3

Data mode: Mol. Ellip.
 Ch2-mode: Abs
 Range: 300 - 205 nm
 Band width: 1.0 nm Sensitivity 20 mdeg
 Resolution: 0.2 nm Response 2 sec
 Accumulation: 3 Speed: 50 nm/mín

1.1. ábra. A GYKI-16084 (5.5.1, KI-517-m) és a referens (*R*)-2-benzo[1,4]dioxánmetanol (MM-77/3) CD spektruma.

1.6. reakcióvázlat.



1.4. táblázat. Az 5.5.1 vegyület α_1 -antagonista hatása izolált szövetben.

Vegyület	pA_2		szelektivitás ^a
	A. mesenth. (patkány)	prosztata (humán, hiperpláziás)	
5.5.1	6,56±0,16	7,20±0,08	4,4
5.5	7,16±0,09	7,51±0,18	2,2
terazosin	8,45±0,09	8,39±0,13	0,9
alfuzosin	8,60±0,13	8,01±0,09	0,3

^aantilogaritmusok aránya1.5. táblázat. Az 5.5.1 vegyület pre- és posztoszínaptikus α_2 -antagonista hatása *in vitro*.

Vegyület	pA_2 preszínaptikus (patkány vas def.)	pK_b posztoszínaptikus (kutya v. saph.)	szelektivitás ^a
5.5.1	5,81±0,03	7,87±0,23	115,0
5.5	6,29±0,04	7,57±0,25	19,0
yohimbin	6,93±0,06	8,05±0,24	13,2

^aantilogaritmusok aránya

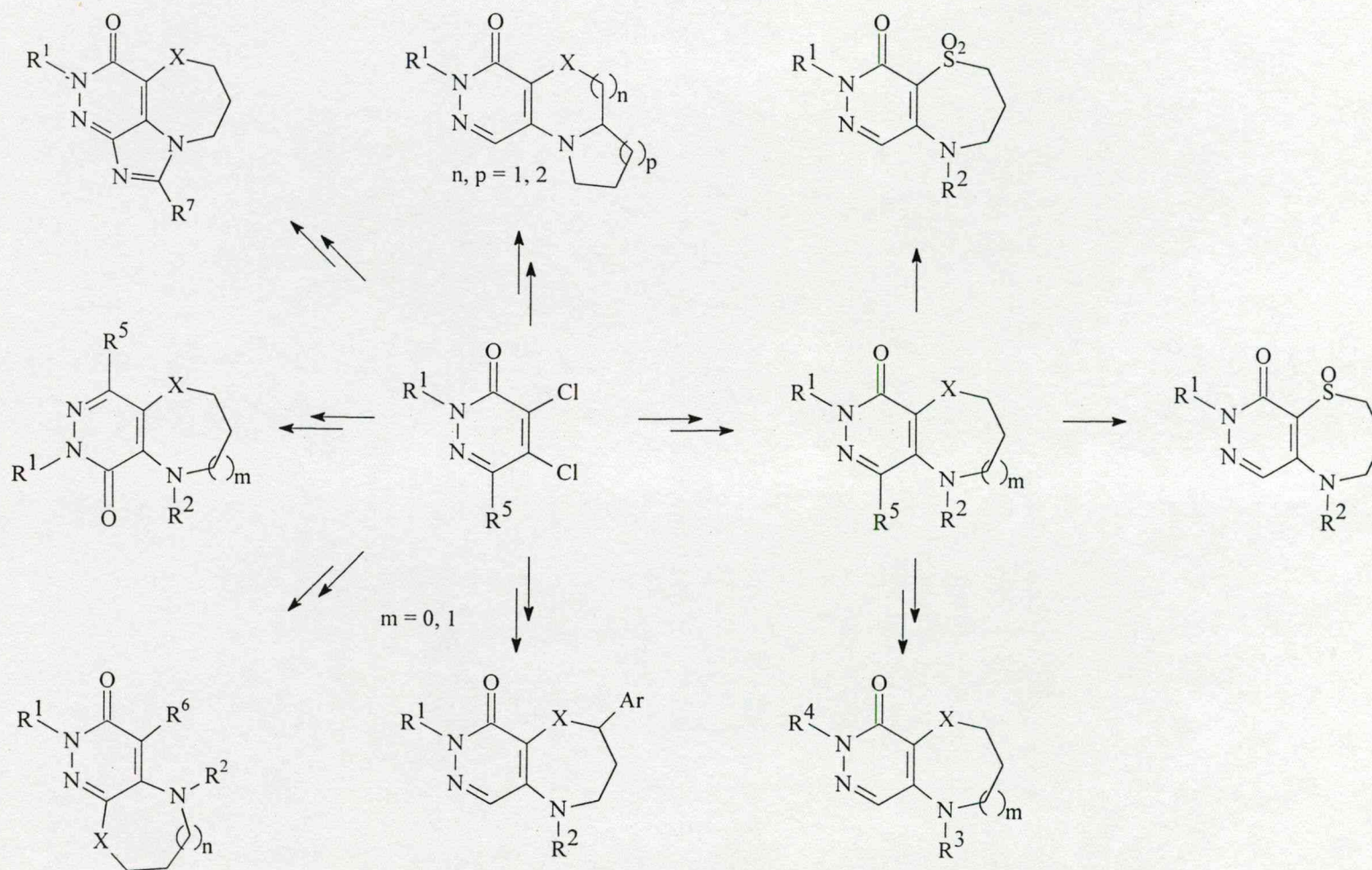
1.6. táblázat. Az 5.5.1 vegyület (100 µg/kg iv.) hatása a vizeletürítésre, vérnyomásra és szívfrekvenciára tesztoszteronnal előkezelt patkányokban.

Vegyület	ET (sec)		PT (mmHg)		AP (mmHg)		HR (min ⁻¹)	
	kontroll	kezelt	kontroll	kezelt	kontroll	kezelt	kontroll	kezelt
5.5.1	21,96	11,60*	4,50*	2,94*	116,6	106,2*	364,0	350,0
prazosin	31,47	17,40*	5,43*	3,77*	110,0	72,3*	340,0	231,7*
alfuzosin	27,23	16,97*	6,43*	3,98*	112,0	89,8*	353,3	325,0

Rövidítések: ET: ürítési idő, PT: küszöbnyomás, AP: artériás vérnyomás, HR: szívfrekvencia,

* szignifikáns változás, $p < 0,05$

1.7. reakcióvázlat.



1.2. Új típusú memória-fokozó piridazinszármazékok

E területen indult kémiai munkánk gyógyszerkutatói projektté való formálásában több, részben véletlen, de szerencsés momentum is szerepet játszott.

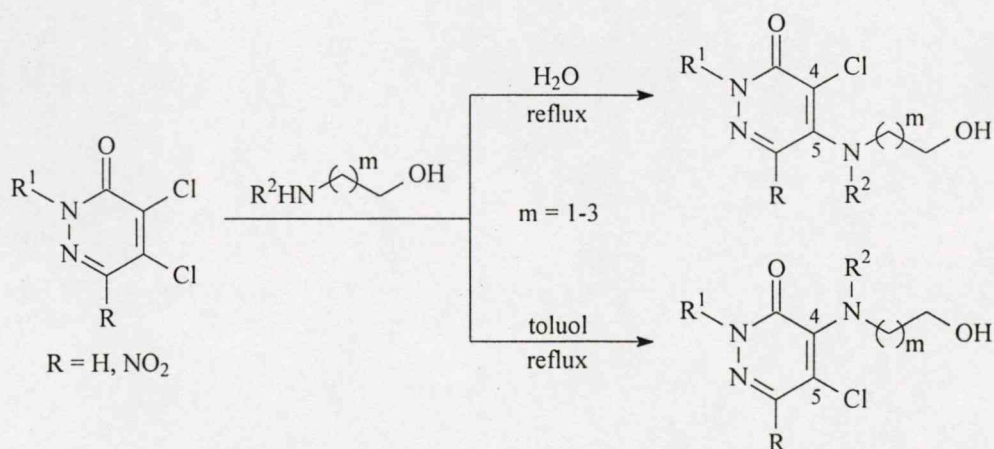
Korábban, egy antianginás program keretében 5-(hidroxialkilamino)-4-klór-3(2*H*)-piridazinon vegyületeket állítottunk elő, amelyekből az új piridazino[4,5-*b*][1,5]oxazepin és piridazino[4,5-*b*][1,5]tiazepin gyűrűrendszerek néhány képviselőjét is előállítottuk (e vegyületeket a megfelelő benzokondenzált oxazepinek, illetve tiazepinek analógiájára nevezzük [1,5]oxazepineknek, illetve [1,5]tiazepineknek).

Andrási F. és Horváth K. farmakológus kollégáim az ismert nootróp hatású pirazolidiazepin származék razobazammal³⁹ mutatott némi szerkezeti hasonlóság alapján megvizsgáltak néhány piridazinoxazepin és piridazintiazepin származékot *in vivo* amnézia modellen és közöttük hatékony vegyületet is találtak. Hatásmódját a kolinerg és glutamáterg rendszereken vizsgálva (amelyek a nootróp szerek ismert hatóhelyei),⁴⁰ kiderült, hogy a mi vegyületünk memória-fokozó hatásában a glutamát rendszer játszik szerepet és egy NMDA (N-metil-D-aszparaginsav)-receptor agonista hatás feltételezhető. Meglepő módon azonban a mérések azt is igazolták, hogy a vegyületnek AMPA (α -amino-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-4-izoxazolpropionsav)-receptor antagonistá hatása is van. Farmakológus kollégáinkkal felismerve a jellegében új, kettős hatásban rejlő terápiás előnyöket (az NMDA agonista hatás neurotoxikus hatását ugyanis az AMPA-receptor antagonistá hatás ellensúlyozhatja), szisztematikus kémiai és farmakológiai program keretében a két hatáskomponens egy molekulába történő egyesítésére és optimalizálására törekedtünk. A farmakológiai eredmények alapján, piridazino[4,5-*b*]oxazepin származékokat, és ezek tiazepin, diazepin, továbbá mindezeknek hattagú analógjait vettük tervbe. E vegyületcsaládok közös kiindulási anyagaként 4,5-diklór-3(2*H*)-piridazinonok jöttek számításba (1.7. reakcióvázlat).

1.2.1. Szintézis

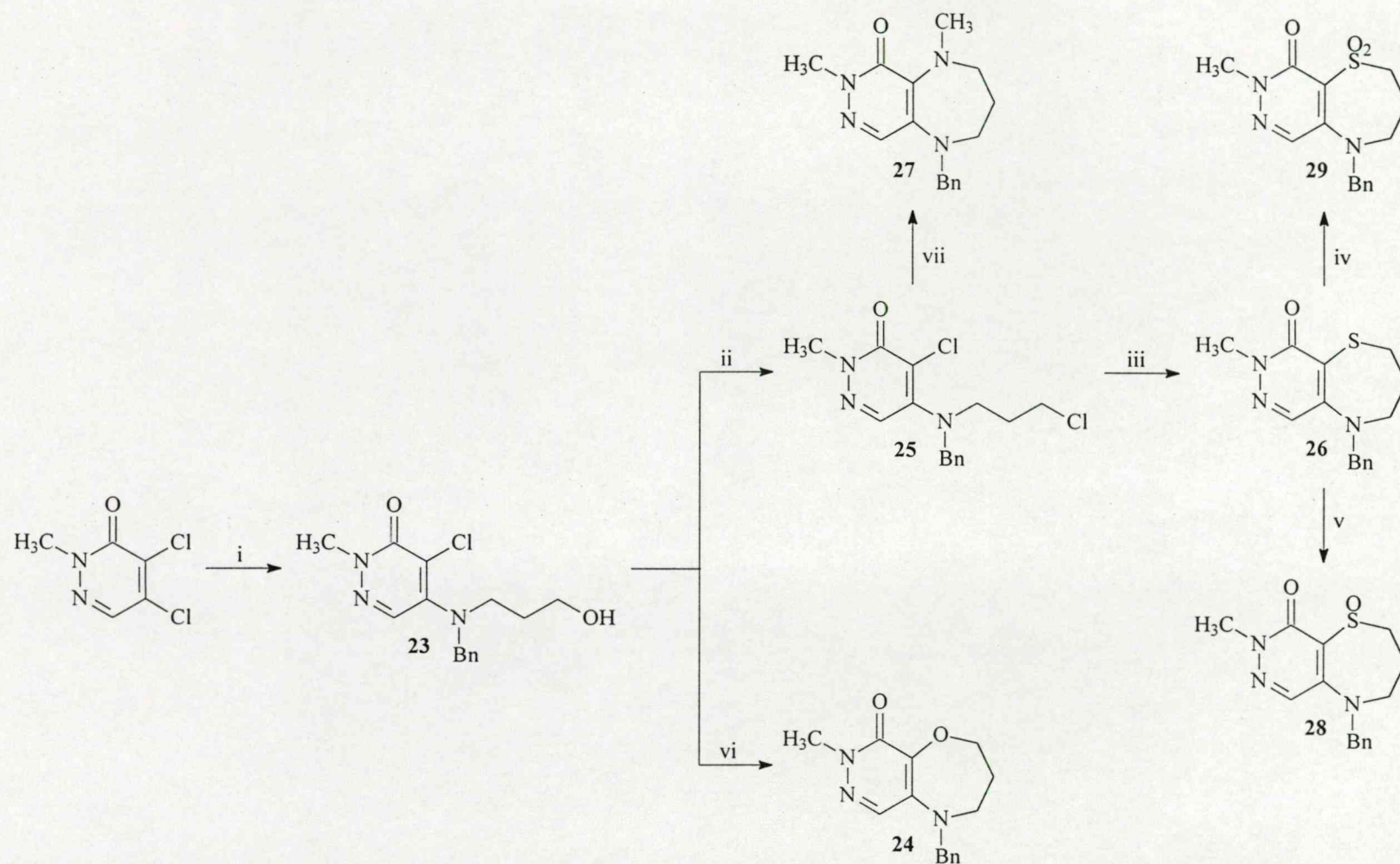
A piridazino[4,5]-anellált gyűrűrendszerek piridazingyűrűjének eredeti számozás szerinti 6-helyzetében szubsztituátlan, illetve nitro- vagy aminocsoporttal szubsztituált származékait 4,5-diklór-2-helyettesített-3(2*H*)-piridazinonokból ($R^5=H$, 1.7. reakcióvázlat), illetve 4,5-diklór-2-metil-6-nitro-3(2*H*)-piridazinonból ($R^5=NO_2$) állítottuk elő. Mindkét esetben az első lépésben a diklórpíridazinont egy aminoalkohollal reagáltattuk (1.8. reakcióvázlat).

1.8. reakcióvázlat.



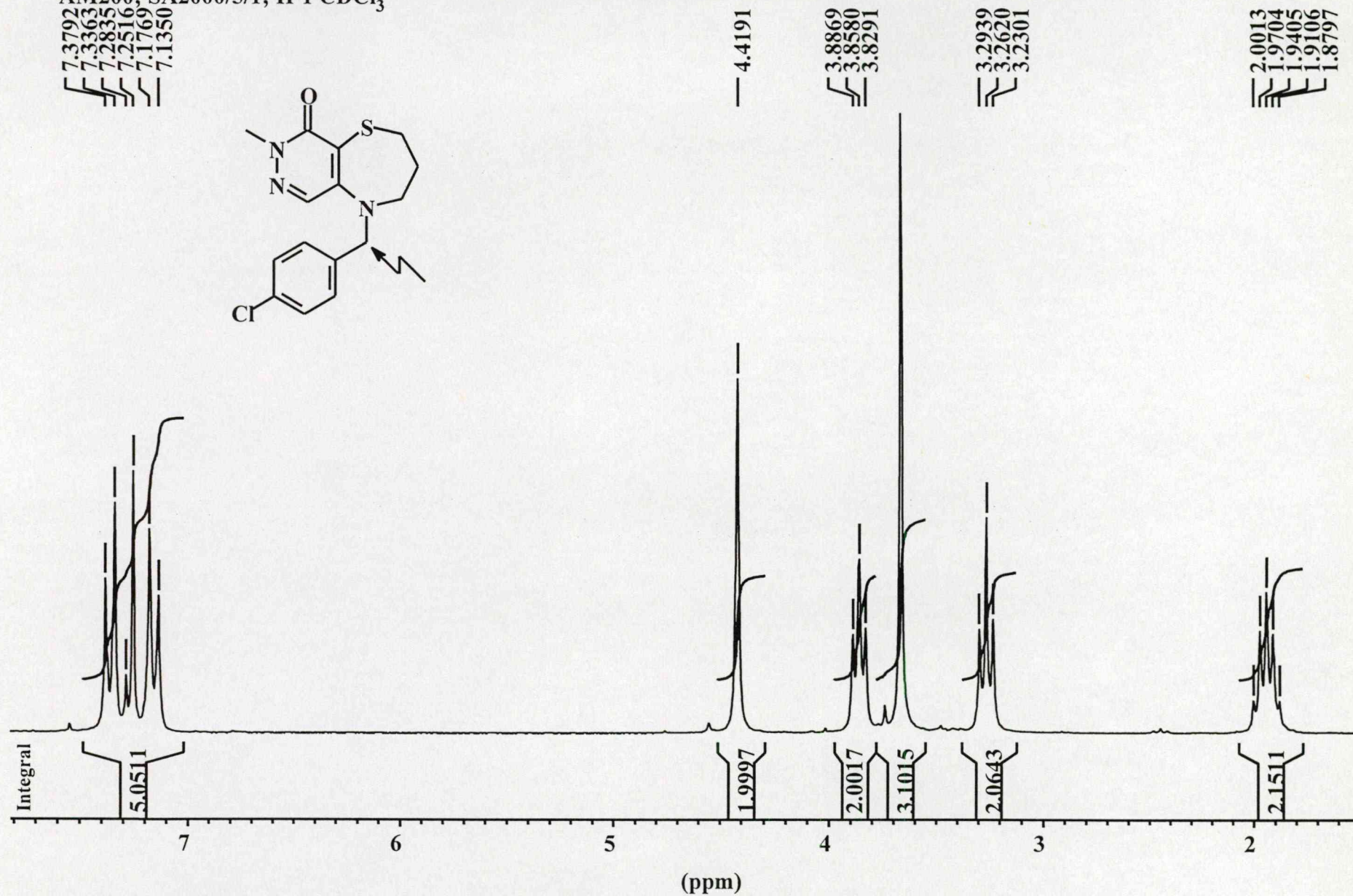
E reakcióban 4- és 5-hidroxialkilamino származékok ('4- és 5-regioizomer') képződnek: poláris oldószerben az 5-regioizomer a főtermék (ca. 50-60 % preparatív hozam), míg apoláris közegben a két izomer akár összemérhető mennyiségben is képződhet (a reakció regiokémiájával a 2.2. fejezetben

1.9. reakcióvázlat.

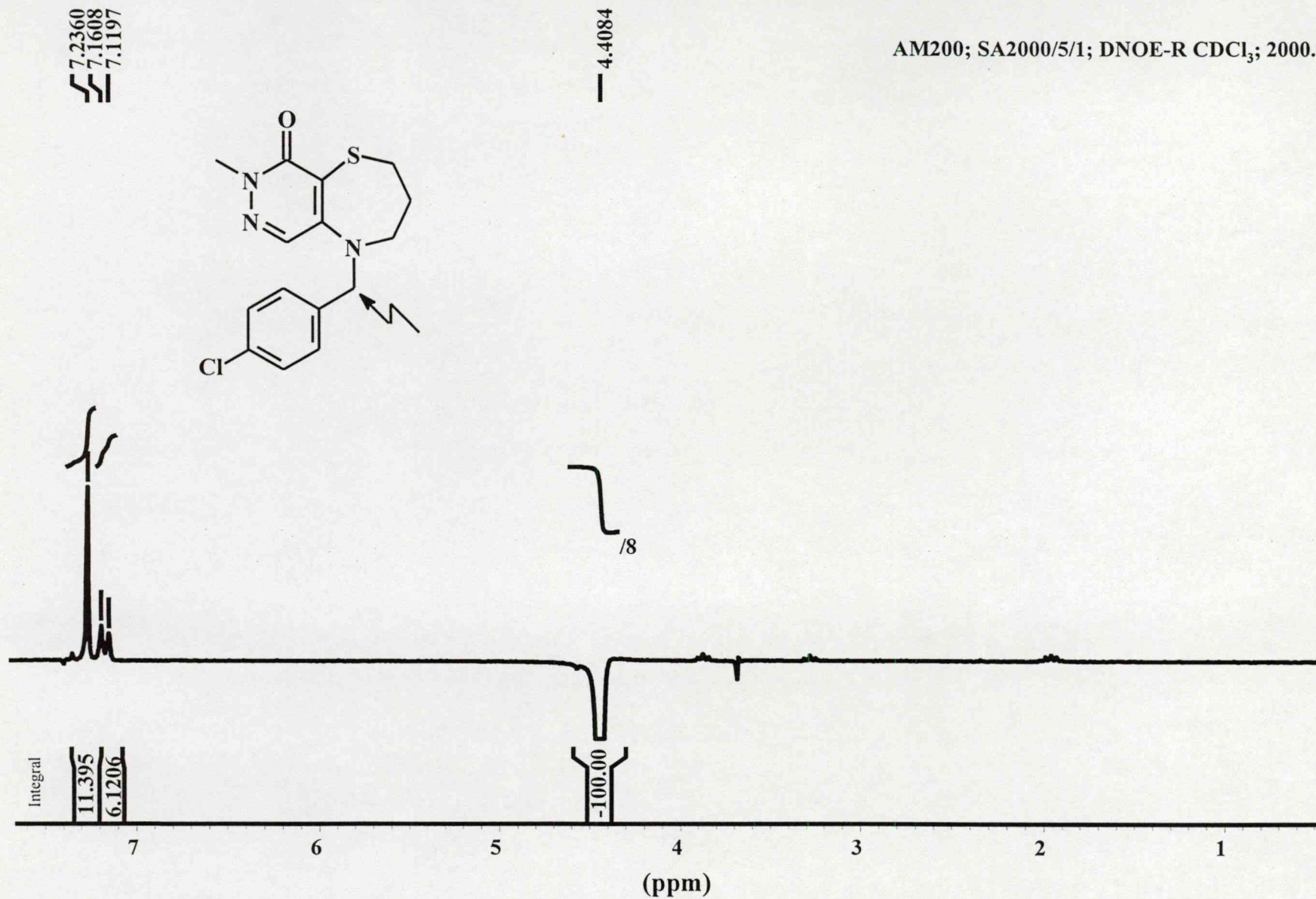


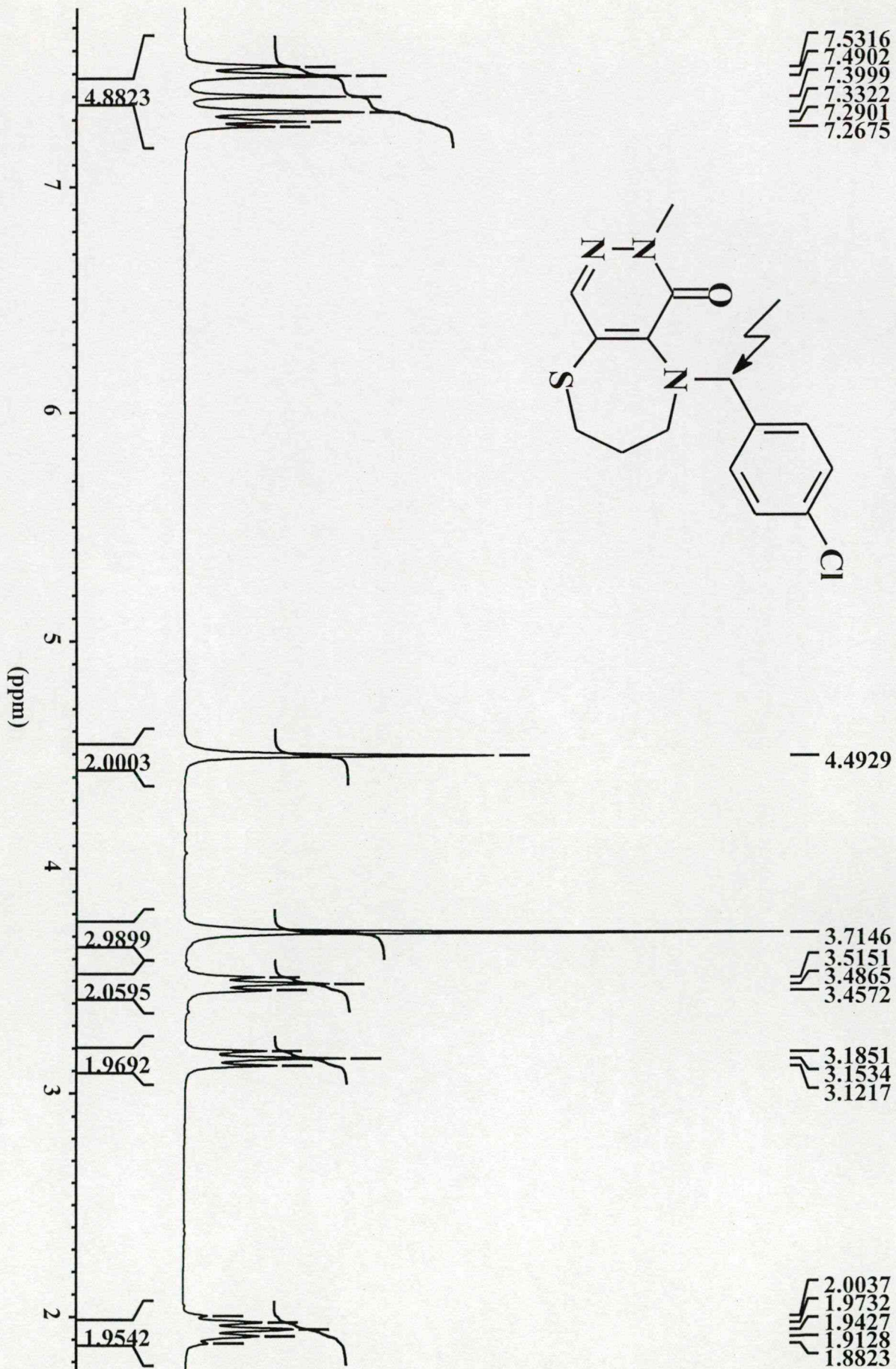
(i): R²NH(CH₂)₃OH, H₂O, reflux; (ii): SOCl₂, CH₂Cl₂, reflux; (iii): Na₂S·9H₂O, CH₃OH/H₂O, reflux; (iv): *m*-CPBA/CH₂Cl₂, 150 °C, 3 h; (v): NaIO₄, AcOH/H₂O, 0 °C, 2 h; (vi): NaOEt/EtOH, reflux, 6 h; (vii): H₃CNH₂, EtOH, 120 °C, 3 h.

AM200; SA2000/5/1; H-1 CDCl₃

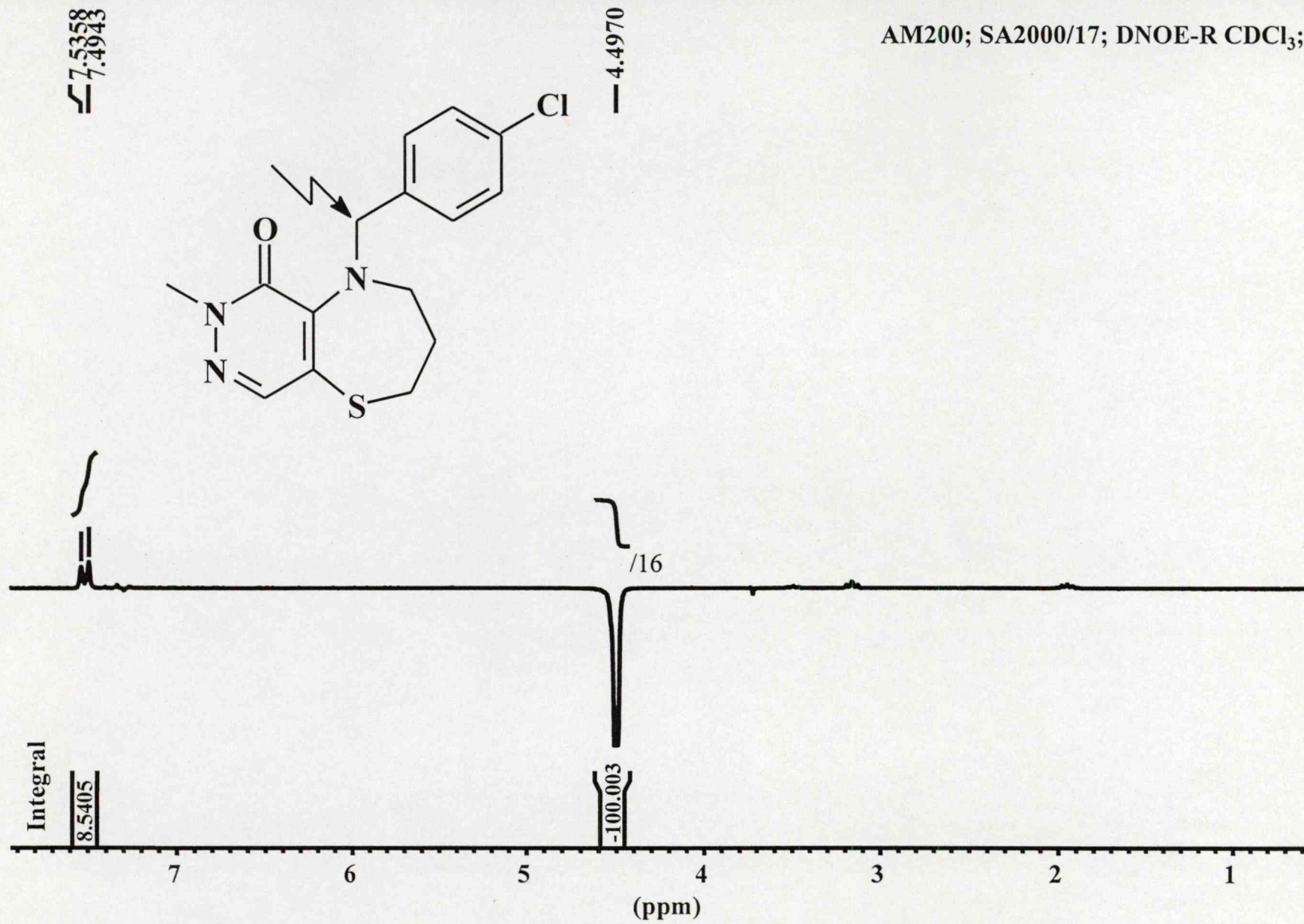


1.2.ábra. Piridazinotiazepin regioizomerek DNOE mérése.





1.2. ábra. folytatás



1.2. ábra. folytatás

foglalkozom). Az izomerek kristályosítással vagy kromatográfiásan elválaszthatók; az 5-amino regioizomerek a 4-izomereknél minden eddig vizsgált esetben polárisabbak. Ezzel a módszerrel, számos vegyületet állítottunk elő:⁴¹⁽³⁰⁾ a 6-helyzetben hidrogénatomot, R¹ helyén metil-, fenil-, benzil-, benziloximetil- és cinnamil-csoportot tartalmazó diklóripiridazinonok és az R² helyén benzil-, (helyettesített benzil)- és feniletil-csoporttal helyettesített aminoalkoholok alkalmazásával állítottuk elő az új 4- és 5-regioizomer hidroxipropilamino származékokat és néhány, részben ismert, hidroxiethylamino származékot; 2-metil-4,5-diklóripiridazinonból és 2-(hidroximetil)pirrolidinből (prolinol), illetve 2-(hidroxialkil)piperidinből az 5-pirrolidino, illetve piperidinopiridazinon származékokat.

A 4,5-diklór-2-metil-6-nitro-3(2*H*)-piridazinon reakciópartnereként az alifás aminoalkoholokon kívül néhány gyűrűs aminoalkoholt is használtunk, és az így képzett megfelelő 4- és 5-regioizomereket el is különítettük és karakterizáltuk.⁴²⁽²⁶⁾

A regioizomer piridazinilaminoalkoholok spektroszkópai módszerekkel egyértelműen azonosíthatók. A piridazingyűrű 6-helyzetében hidrogént tartalmazó izomerpárok esetében a 6-hidrogén és az 5-szubsztituens α -szénatomjának hidrogénje között megfigyelhető nuclear Overhauser effektus (nOe) révén; míg a 6-nitro származékok esetében a C-4 és C-5 szénatomok diagnosztikai értékű ¹³C nmr kémiai eltolódása alapján (δ C-4, C-5: ca. 140-147, 115-95 (4-izomerek), illetve ca. 128-110, 142-140 ppm (5-izomerek)).⁴²⁽²⁶⁾

A következő gyűrűzárási lépés egy intramolekuláris nukleofil szubsztitúció. A 6-H- és 6-nitro származékok oxazepingyűrűhöz vezető reakciója eltérő (egyébként az oxazingyűrű képzésének regiokémiáját általában követő) regiokémia szerint megy végbe. A 6-H sorozatban az oxazepineken kívül piridazinotiazepineket és piridazinodiazepineket is előállítottunk.

A. A piridazinongyűrű 6-helyzetében hidrogént tartalmazó vegyületek gyűrűzárása

A hidroxialkilamino intermedierek alkiláncától függően, etilén, illetve propilén lánc esetén azonos metodikával⁴²⁽²⁷⁾ hat-, illetve hétagú kondenzált gyűrű alakítható ki. Az oxazinok/oxazepinek hidroxialkilamino származékokból nátrium-alkohollal, a tiazinok/tiazepinek és a pirazinok/diazepinek a megfelelő klóralkilamino intermedierekből nátrium-szulfiddal, illetve primer aminokkal képezhetők. E szintéziseket a 23 5-hidroxipropilamino származékból kiindulva, rendre a 24, 26, 27 biciklusos vegyületet eredményező reakcióúttal illusztrálom (1.9. reakcióvázlat). A 23 vegyület 4-regioizomeréből, azaz a 4-hidroxipropilamino-5-klór-piridazinon származékból, hasonló lépéseken át lehet eljutni a 24, 26, 27 biciklusos vegyületek regioizomerjeihez (30-32, v.ö. 1.7.6. táblázat, 1.2.2. fejezet). A 26 tiazepin oxidációjával a 28 szulfoxid és a 29 szulfon is előállítható. A 33-37 triciklusos analógokat (1.7.7. táblázat) az 1.9. reakcióvázlat szerinti úton, a megfelelő gyűrűs amin hidroxialkil származékából nyertük.

A biciklusos származékok két regioizomer típusa (24 vs. 30; 26 vs. 31; 27 vs. 32) ¹H nmr mérésekkel, - hasonlóan a prekursorokhoz - nOe alapján egymástól jól megkülönböztethető (egy izomerpárra mutatok be példát az 1.2. ábrán) és a konstitúció is igazolható; e vegyületcsaládban a gyűrűzárási során átrendeződési reakciót (vö. I-9. reakcióvázlat) nem tapasztaltunk.

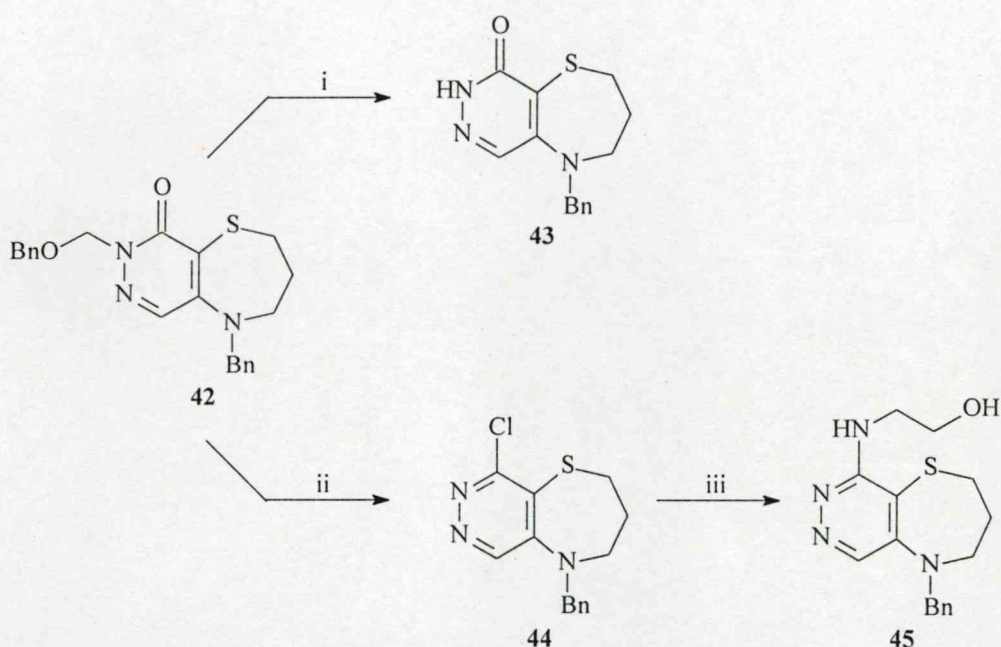
A 6-H vegyületkörben a gyűrűzárási reakció az amino és/vagy laktám nitrogénen szubsztituáltnál hidroxialkilamino-3(2*H*)-piridazinon származékokkal nem végezhető el (a laktám- vagy amino-nitrogén deprotonálásával képződő negatív töltés a klóratomot viselő szénatom elektrofilitását csökkenti, vö. 18 vegyület szintézise, 1.1.1.1. fejezet). Az amino- és/vagy laktám-nitrogének szubsztituensét vagy a gyűrűzárási lépés előtt kell bevezetni vagy ennél hatékonyabb megoldásként, a gyűrűzárási szempontjából tolerálható, majd eltávolítható védőcsoport(ka)t kell alkalmazni. Vizsgálataink szerint a benzil/benziloximetil védőcsoport kombináció különösen bevált: szelektív és szimultán eltávolításuk feltételeit részletes kísérletsorozattal tisztáztuk (1. 2.3. fejezet).⁴³⁽⁴⁾

A biciklusos gyűrűrendszer 5-acil származékait az *N*-benzil-csoportot tartalmazó vegyületekből kaptuk. A 24, 26, 27 vegyületek debenzilezésével (24 és 27 esetében katalitikus hidrogénezéssel, míg a 26 tiazepinszármazék esetében foszforsavban fenol jelenlétében) rendre nyert 38-40 vegyületeket

acileztük. Ezen az úton állítható elő például a **41** 5-benzoiltiazepin származék (és számos egyéb 5-acil származék, amelyeket egy másik típusú hatás kapcsán, az 1.3. fejezetben ismertettek).

A benziloximetil laktám védőcsoport szelektív eltávolításával állítottuk elő a **43** 8-NH és a **44** 9-klórpíridazintiazepin származékot, s az utóbbiból a **45** hidroxietilamino vegyületet (1.10. reakcióvázlat).

1.10. reakcióvázlat.

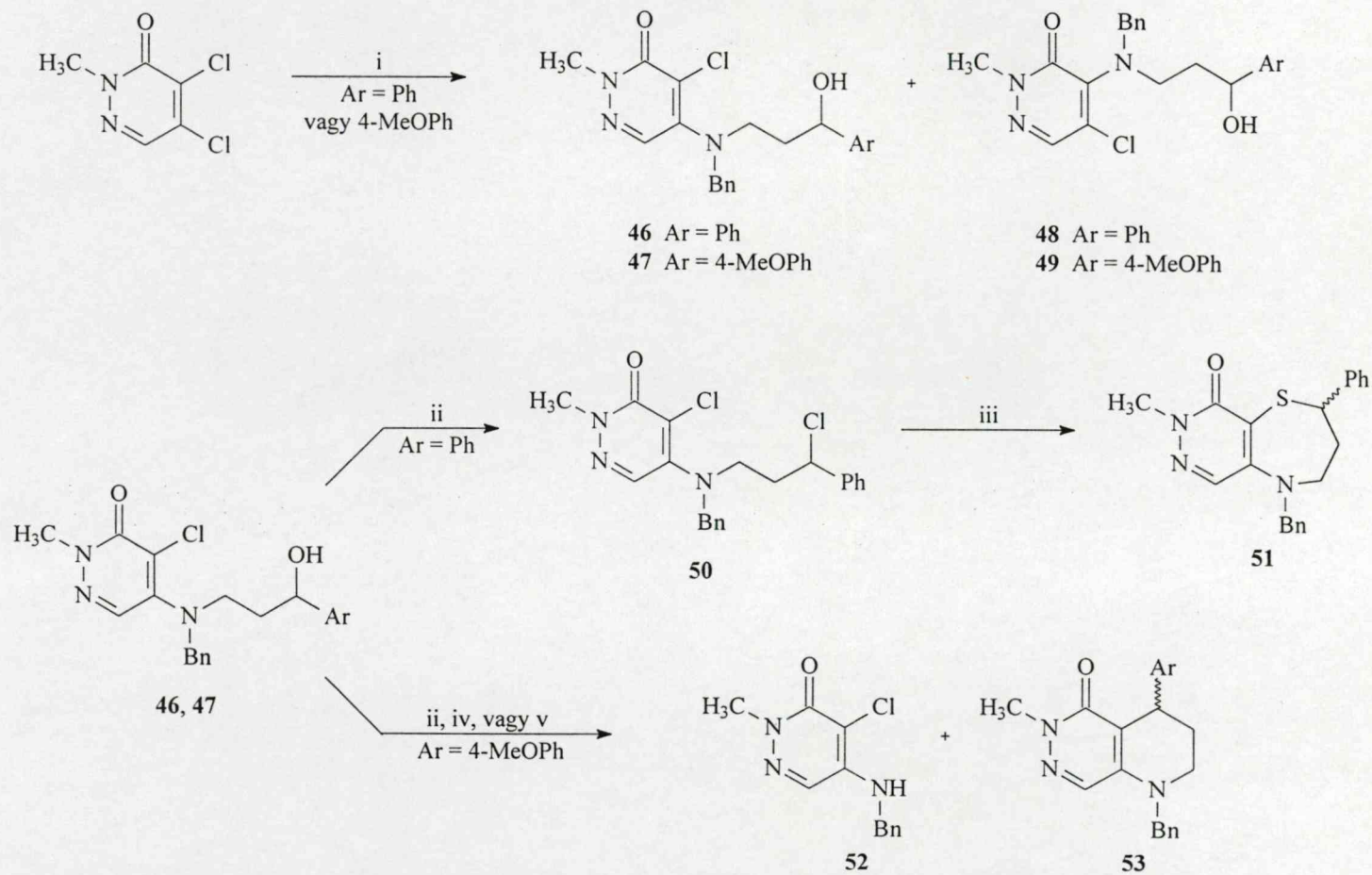


(i): $\text{BBr}_3/\text{toluol}$, 25 °C; (ii): POCl_3 , reflux; (iii): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, 130 °C.

A hatástani eredmények (1.2.2. fejezet) arra utaltak, hogy általában a piridazino[4,5-*b*]tiazepin gyűrűrendszer és annak a 9-on (és nem a regioizomer 6-on) származékai a legelőnyösebbek. Ezért a tiazepingyűrű 2-fenil származékának, majd egy 2-(4-metoxifenil) származék előállítását is tervbe vettük. Az ezzel kapcsolatos szintetikus eredményeket az 1.11-1.13. reakcióvázlatokon mutatom be.⁴⁴⁽¹³⁾ E tiazepin vegyületek előállítását az 1.9. reakcióvázlat szerinti úton képeztük el. Ennek megfelelően, a 2-feniltiazepinhez először az 5-(3-fenil-3-hidroxipropil)aminopiridazinon prekursorra kellett előállítani. Az aminoalkohol és a piridazinon reakcióját vízben végezve a **46** és **48** regioizomer alkoholokat kaptuk. Ezután a **46** alkoholból nyert **50** klórpropilpiridazinon gyűrűzárásával simán, összességében elfogadható hozammal jutottunk az **51** célvegyülethez. Amikor ezt az utat a 4-metoxifenil analógra is ki akartuk terjeszteni, a **46** vegyülethez hasonlóan előállított **47** hidroxivegyületből (amelyből nátrium-etiláttal a megfelelő **59** oxazepin minden nehézség nélkül előállítható) a kívánt klórszármazékhoz, meglepő módon, sem tionil-kloriddal, sem fenilfoszfonsav-dikloriddal nem sikerült eljutni, hanem ehelyett az **52** és **53** mono-, illetve biciklusos piridazinonok képződtek.

Kidolgoztunk egy másik típusú tiazepinszintézist is, amelyben a tiazepingyűrűt a C-2-C-3 atomok közötti kötés létesítésével, intramolekuláris alkilezéssel kívántuk kialakítani. E szintézisút modellvegyületeként a már ismert 2-feniltiazepint választottuk. Ehhez a szintézisváltozathoz a 4-benziltio-5-(hidroxietilamino)piridazinon származékokra volt szükségünk. A gyűrűzárás prekursorának szánt **55** vegyületet diklórpíridazinonból az **54** vegyületen keresztül állítottuk elő: a kevésbé elektrofil

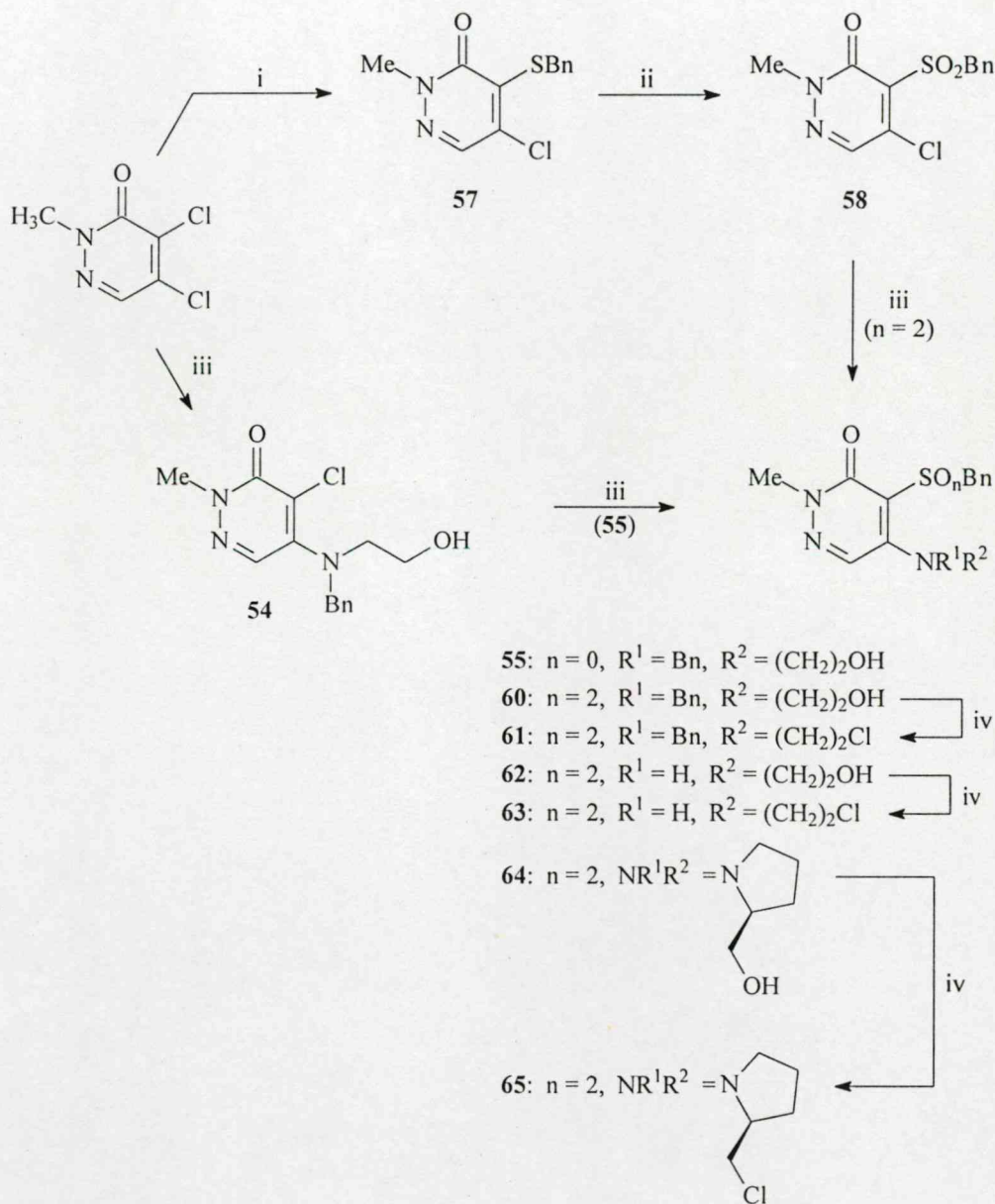
1.11- reakcióvázlat.



(i): $\text{ArCH(OH)(CH}_2)_2\text{NHBn/H}_2\text{O}$, reflux; (ii): $\text{SOCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, rt; (iii): $\text{Na}_2\text{S/DMSO}$, rt; (iv): $\text{SOCl}_2/\text{CHCl}_3$, reflux; (v): PhPCl_2O , 50 °C

helyre a nagyobb nukleofilitású benziltiocsoportot vittük be utólag (1.12. reakcióvázlat). Az **55** vegyületből viszont a várt klóretilamino-származék helyett az **56** piridazinotiazin képződött (amelyet egyébként a hatástani vizsgálatokhoz az 1.9. reakcióvázlat szerinti úton már korábban előállítottunk),

1.12. reakcióvázlat.



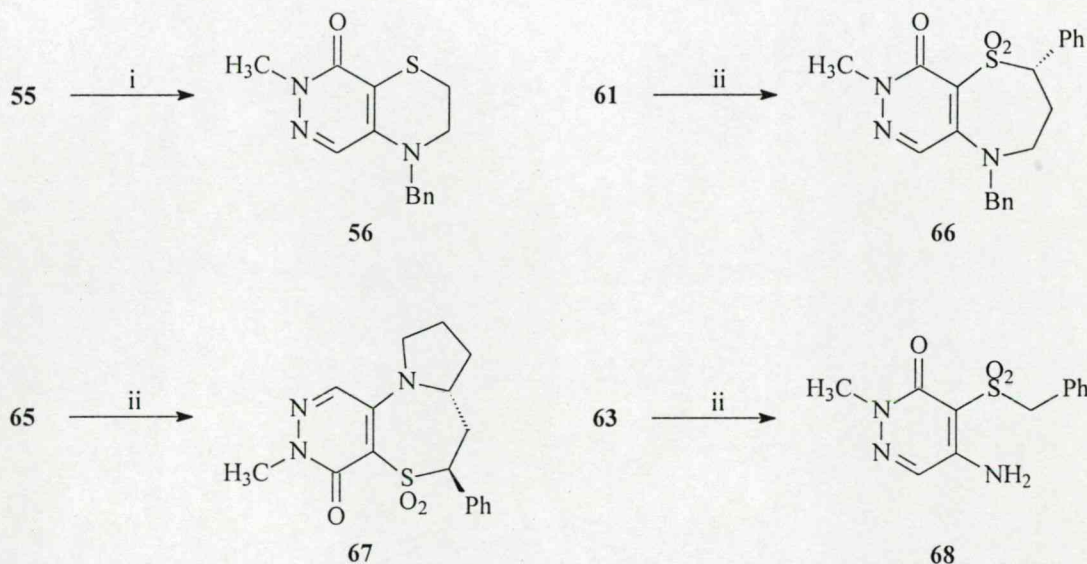
(i): $\text{BnSH}/\text{NaH}/\text{toluol}$, rt (**57**) vagy 80°C (**55**); (ii) $m\text{-CPBA}$, (2ekv.)/ CH_2Cl_2 , rt;
(iii) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}/\text{H}_2\text{O}$ vagy $\text{H}_2\text{O}-\text{EtOH}$ (**60** és **64**), reflux; (iv) $\text{SOCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, reflux.

Rövidítések: $m\text{-CPBA}$ = m -klórperbenzoesav.

feltehetően a klóretilamino intermedierből a kénatom támadása révén. Ezután **55** szulfon analógiát, a **60** vegyületet állítottuk elő. A regioszelektivitás és a reaktivitás szempontjaiból optimális út most azt kívánta, hogy előbb a szelektíven bevihető benziltio-csoportot építsük be (**57**), majd oxidációval a szulfonilcsoportot alakítottuk ki ezután (**58**). Ez utóbbi az 5-pozíció reaktivitását növelve az amino szubsztituens bevitelét megkönnyítette. Az így kapott **60** szulfonból tionil-kloriddal kitűnő hozammal

kaptuk a **61** klóretilamino származékot, amelyből nátrium-hidrid jelenlétében az intramolekuláris alkilezés is végbement, és így a **66** biciklushoz jutottunk (1.13. reakcióvázlat). Ez a reakcióút más piridazinil-*terc*-aminra, így például az *L(S)*-prolinollal kapott **64** vegyületre is kiterjeszthetőnek bizonyult, például a **65** vegyületből a megfelelő új triciklusos gyűrűrendszert képviselő **67** állítható elő. Az utóbbi új gyűrűrendszer szerkezetét röntgen analízissel is igazoltuk (ref. 44(13), 1. ábra).

1.13. reakcióvázlat.



(i): $\text{SOCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -10°C ; (ii): NaH/DMF , rt.

Megállapítható, hogy a kristály *3R,5S*- és *3S,5R*-konfigurációjú enantiomerek 1:1 arányú keveréke. A **63** piridazinil-*szek*-aminból (1.12. reakcióvázlat) viszont a gyűrűzárás ismét sikertelennek bizonyult; helyette dezalkilezés ment végbe és a **68** 5-amino-4-benzilszulfonilpiridazinont izoláltuk jó hozammal.

B. 6-Nitro származékok gyűrűzárási reakciója

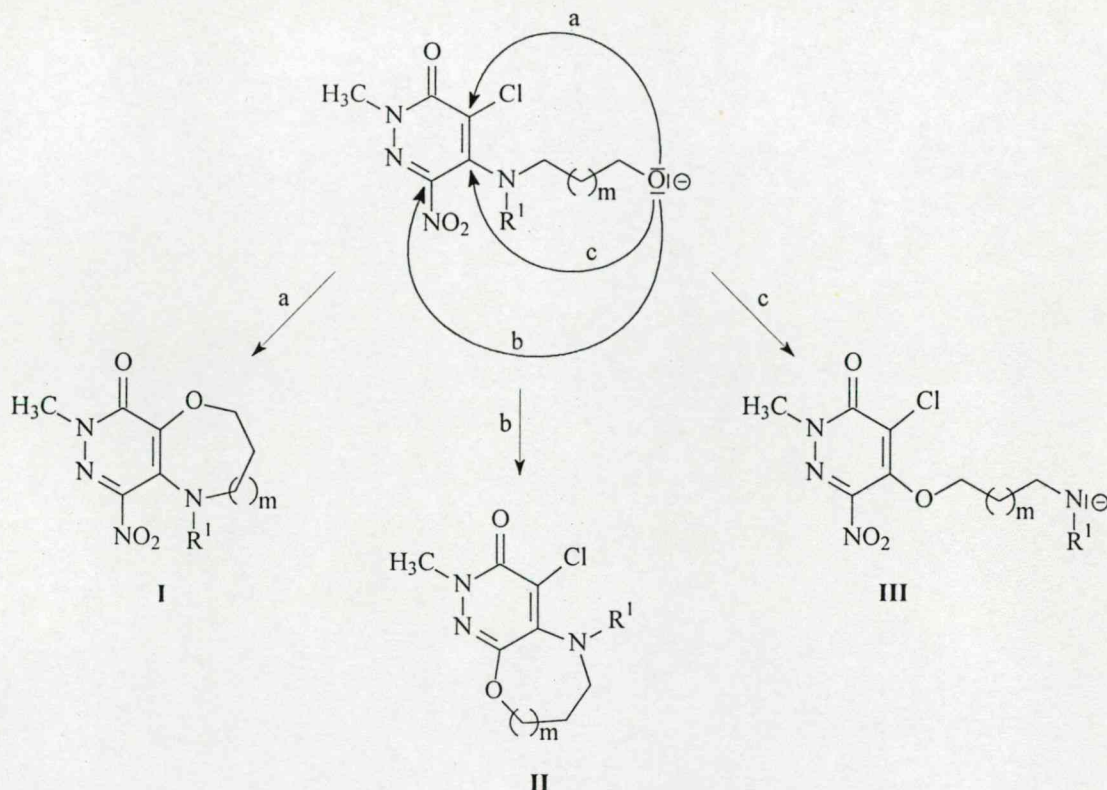
A 6-nitro-4,5-diklórpíridazinonból aminoalkoholokkal kapott regioizomerek ciklizációs reakciójától irodalmi analógiák és reaktivitási szempontok mérlegelése alapján azt vártuk, hogy az elektronszívó nitrocsoport a 6-helyzetben szubsztituálatlan származékokhoz képest egyrészt elősegíti a C-5 és C-4 helyzetekre irányuló intramolekuláris nukleofil szubsztitúciót, másrészt magát a C-6 pozíciót is fogékonyra teszi nukleofil támadásra. A nitrocsoport jelenléte az új gyűrűzárási lehetőségek mellett a tervezett amino és áthidalt származékok előállítását is megoldhatta.

A 4-klór-5-aminoalkohol-6-nitro regioizomerek elvben lehetséges intramolekuláris nukleofil reakcióit az 1.3. ábrán mutatom be. Ezek között számításba vettünk egy, egyébként reverzibilis *ipso* támadást is (*c* út), amely egy Smiles-átrendeződéshez vezető út bevezető lépése (l. Irodalmi előzmények fejezetben). Az átrendeződéssel képződő aminoalkoxipiridazinból további gyűrűzárási reakció is végbemehet. A 4-aminoalkohol regioizomerek reakcióútjai hasonlóak, kivéve a C-6 atom ellen induló közvetlen támadást, ami itt nem jöhet szóba).

Kísérleti munkákban a hidroxialkilamino-csoport szubsztituenseinek szerepét alaposan tanulmányoztuk. Először a **69-79** 5- és 4-regioizomer párokat állítottuk elő.⁴²⁽²⁶⁾

Az 5-regioizomerek ciklizációjának típusa jelentősen függ az 5-szubsztituens hidroxi- és aminocsoportját elválasztó szénlánc hosszúságától. A **73** hidroxibutilamino származékot kivéve

(amikor is etoxi szubsztitúcióval **83c** keletkezik), végbe megy a gyűrűképzés (1.14. reakcióvázlat), és a **69**, **71**, **78**, **79** hidroxietilamino vegyületekből egy kondenzált gyűrűs termék, rendre a **80a**, **82a**, **86a,b** piridazino[3,4-*c*]oxazin; a **70**, **72**, **74-77** hidroxipropilamino-származékokból minden esetben két termék, egy piridazino[3,4-*c*]oxazepin származék (rendre **81a**, **83a**, **84a,b**, **85a,b**) és melléktermékként a **70** *N*-benzil vegyületből ($R^1 = \text{Bn}$) piridazino[4,5-*b*]oxazepin származék (**81b**), a **72** *N*-H vegyületből ($R^1 = \text{H}$) a **82c** 6-etoxi-származék képződik. Az eredmények két szempontból jelentősen különböznek a



1.3. ábra. Az 5-hidroxiálkilamino-4-klór-6-nitropiridazinok intramolekuláris nukleofil reakciótípusai.

piridazin 6-helyzetében szubsztituálatlan származékokkal végbemenő gyűrűzárási eredményektől: i) az amino-nitrogénen hidrogént tartalmazó vegyületek is ciklizálhatók, ii) a piridazin-6 helyre irányuló nukleofil támadás kedvezményezett reakciót.

A **87a-d** 4-hidroxietilamino- és 4-hidroxipropilamino-5-klór-6-nitro származékok hasonló reakciójában gyűrűzáras csak a **87a** és **87b** *N*-benzil vegyületekből játszódik le, amikor is a várt **92**, **93** [4,5-*b*]-anellált rendszer képződik. Az aminocsoporton hidrogént tartalmazó **87c,d** analógokból ($R^1 = \text{H}$) viszont nem intra-, hanem intermolekuláris nukleofil szubsztitúciós reakció megy végbe és **88**, illetve **89** etoxivegyületek a termékek (1.15. reakcióvázlat).

Egy korábbi feltételezésünkkel⁴⁵ ellentétben, Smiles-átrendeződés viszont egyik piridazinilaminoalkohollal sem figyelhető meg.⁴²⁽²⁶⁾

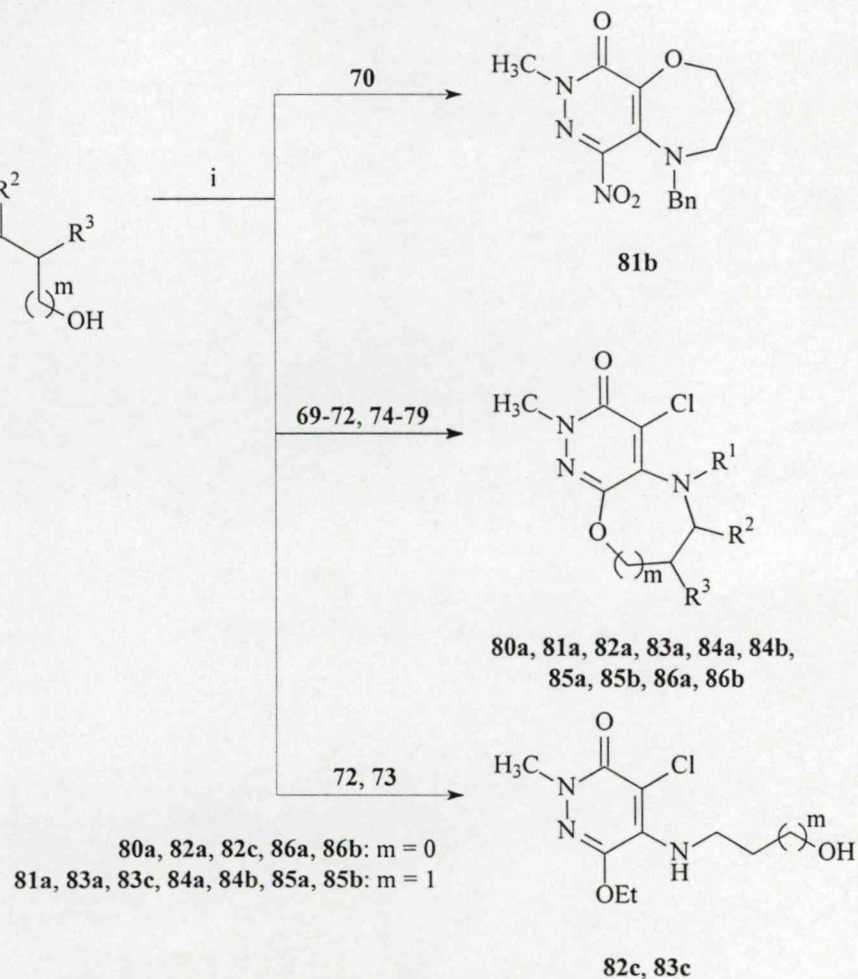
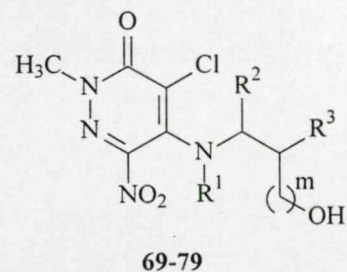
Az 5- és 4-regioizomerek gyűrűzárási reakciójában, az anelláció és a regiokémia szerint három terméktípus képződött: egyféle [3,4-*c*]- és kétféle [4,5-*b*]-anellált gyűrűrendszer. Nmr spektroszkópiai adataik alapján ezek a vegyületek egyértelműen azonosíthatók (1.4. ábra). Egy [4,5-*b*] regioizomer-pár végső szerkezetigazolásához röntgen-kristallográfiai analízis is történt (1.5. ábra).⁴²⁽²⁶⁾

A 6-nitro-5-hidroxietilamino és hidroxipropilamino származékok intramolekuláris nukleofil reakcióinak értelmezésére FMO számításokat is végeztünk. Ezek az adatok, különösen a LUMO térképek (ref 42(26) 2. ábrája) alátámasztják, hogy a preferált reakciót a C-6 helyzetre történő ciklizáció.

1.14. reakcióvázlat.

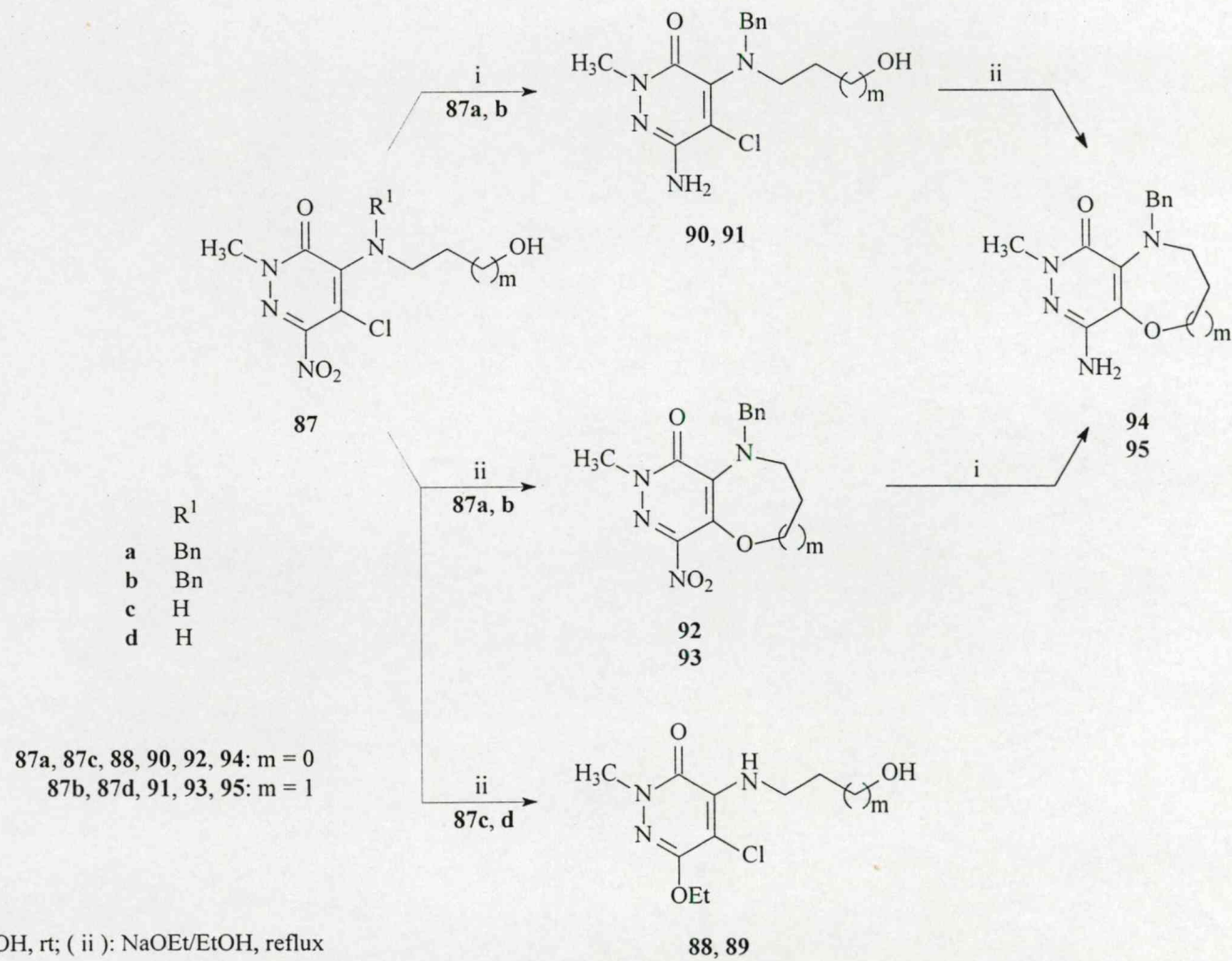
	R ¹	R ²	R ³	m
69:	Bn	H	H	0
70:	Bn	H	H	1
71:	H	H	H	0
72:	H	H	H	1
73:	H	H	H	2
74:	H	—(CH ₂) ₄ —/cis/	H	1
75:	H	—(CH ₂) ₄ —/trans/	H	1
76:	H	—CHCH ₂ CH ₂ CH—/diendo/ CH ₂	H	1
77:	H	—CHCH ₂ CH ₂ CH—/diexo/ CH ₂	H	1
78:	H	—(CH ₂) ₄ —/cis/	H	0
79:	H	—(CH ₂) ₃ —/cis/	H	0

(i): NaOEt/EtOH, reflux

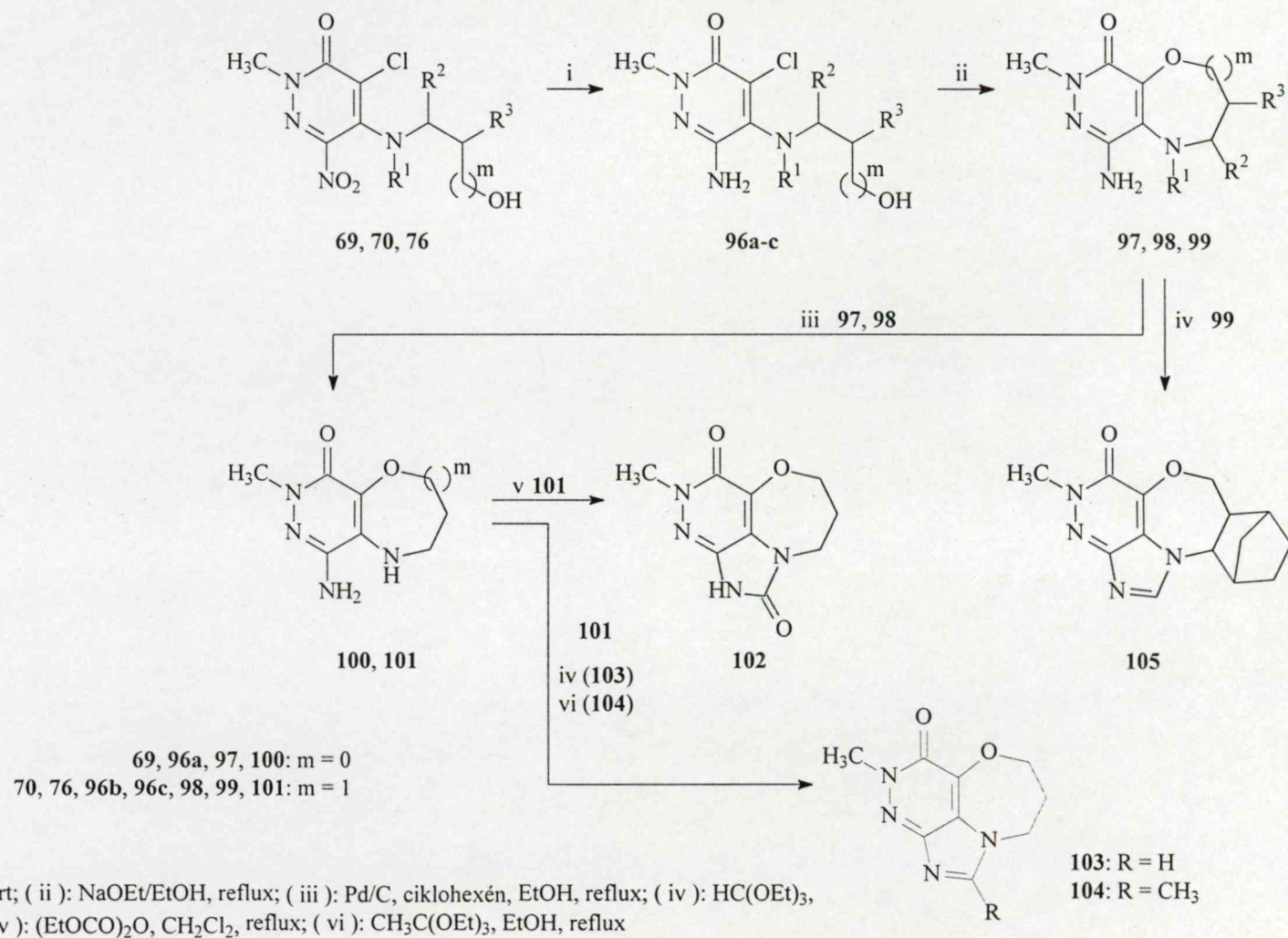


A szubsztituensek jelentéséhez l. a szöveget is!

1.15. reakcióvázlat.

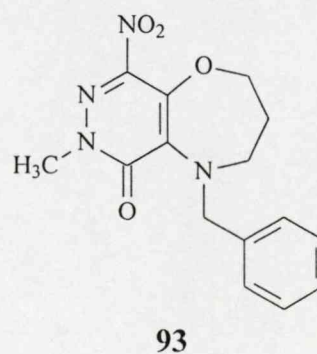
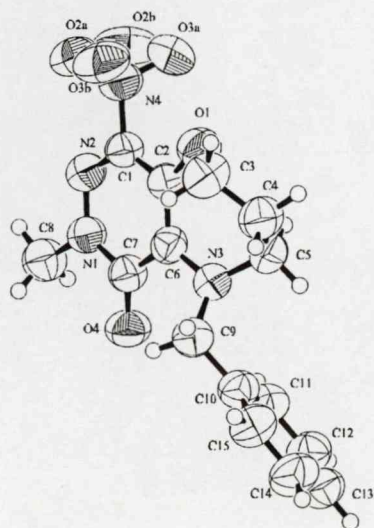
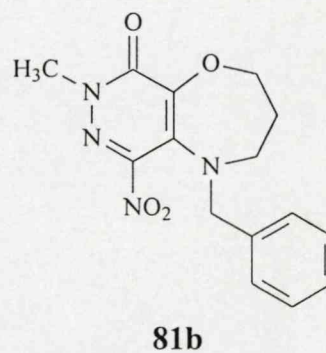
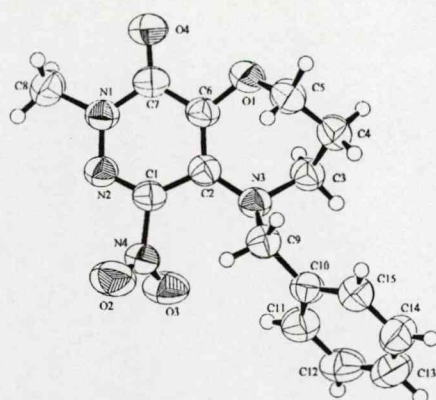


1.16. reakcióvázlat.



93	81b	81	
δ Ph-CH ₂ -	4.72	4.12	4.58
δ C _a	136.5	149.4	121.9
C _b	138.4	130.6	144.4
C _c	146.2	147.7	149.1

1.4. ábra. Piridazinoxazepinek néhány jellemző ¹H és ¹³C nmr adata (ppm-ben).



1.5. ábra. Két regioizomer nitropiridazinoxazepin ORTEP rajza (ORTEP számozás).

A nitrocsoport redukciójával jutottunk az aminocsoporttal szubsztituált származékokhoz. A biciklusos aminovegyületek aminocsoportja vagy a gyűrűzárás előtt vagy a gyűrűzárás után, a **96b,c** monociklusos 6-amino származékokból, illetve a **92, 93** biciklusos vegyületek nitrocsoportjának redukciójával alakítható ki (1.15. reakcióvázlat). Ezt követően a piridazingyűrű aminocsoportja és az oxazin, illetve oxazepingyűrű *peri*-helyzetű nitrogénje lehetőséget kínált új *orto*- és *peri*-kondenzált gyűrűrendszer kialakítására is: a **69, 70, 76** 5-regioizomerekből a **102-105** vegyületeket szintetizáltuk (1.16. reakcióvázlat).

1.2.2. Farmakológiai eredmények

A vegyületek első szintű farmakológiai minősítése általános magatartás vizsgálati és akut toxicitási adatok (egér), valamint hippocampusz sejt kultúrában végzett teljes sejt patch clamp kísérletek és csirke retina modellen AMPA-val előidézett 'spreading depression' antagonizálásával mért adatok alapján történt. E vizsgálatok révén képet nyertünk a vegyületek központi idegrendszeri hatásairól, továbbá a kívánt két hatáskomponensről, (a hippocampusz tesztben 100%-hoz közeli érték erős glutamát agonista hatást; a csirke retina modellen 10^{-5} M körüli IC_{50} érték jelentős AMPA gátló hatásnak tekinthető). A második szinten *in vivo* memória-modelleken történtek mérések és további hatásmód-analízisek.⁴¹⁽³⁰⁾

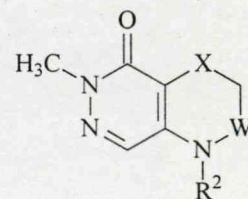
A hatás-szekezet összefüggések főbb vonásai az alábbiakban foglalhatók össze.

A hidroxipropilamino- és klórpropilamino monociklusos piridazinon származékok hatástalanok. A kondenzált gyűrűs piridazinok közül a piridazino[3,4]-anellált és a *peri*-kondenzált vegyületek egyike sem mutatott jelentősebb hatást.

Az 1.7.1-1.7.9. táblázat adataiból kiolvasható a szerkezet-hatás összefüggések néhány érdekes vonása. A tiazepinek, tiazinok, és diazepinek körében több vegyület rendelkezik a kívánt két hatáskomponenssel, általában a tiazepinek a legkedvezőbbek (**26** vs. **106, 24, 108, 27**; 1.7.1., 1.7.5. táblázat). A piridazin-nitrogén szubsztituensei közül a metil- és fenilcsoport előnyös (**26, 113**; 1.7.1., 1.7.2). A tiazepin-nitrogén szubsztituenseként a benzil- és 4-klórbenzil-csoport egyaránt kedvező (**26, 120**; 1.7.1., 1.7.3.). Érdekes, hogy a 2-klór és 3-klórbenzil analógok (**127, 129**, 1.7.9.) a 4-klórbenzil származékhoz (**120**) képest kevésbé hatékonyak. A két regioizomer tiazepin közül a 9-on izomerek glutamát agonista hatása erősebb, mint a másik regioizomeré (**26** vs. **31**, 1.7.1., 1.7.6., illetve **127** vs. **128**, 1.7.9.). A triciklusos vegyületek viszont meglehetősen toxikusak (**33-37**, 1.7.7.).

A fenti vegyületekből egy vegyület preklinikai fejlesztését jelenleg végzik.

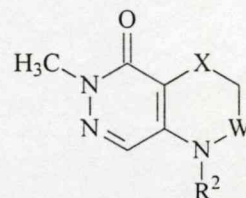
1.7.1. táblázat. [4,5]-Kondenzált-piridazin származékok akut toxicitása, glutamát agonista és AMPA antagonistá vizsgálat.



Vegyület	szubsztituens				akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell	
	R ¹	R ³	X	W	po.	ip.	dózis (μM)	változás (%)	gátlás (%)	20 μM vizsgált vegyület +5μM AMPA
106	Me	Bn	S	-CH ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	3,14±4,1		18,4±3,1
107	Ph	Bn	S	-CH ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	17,47±3,1		39,9±2,2 IC ₅₀ : 5,36x10 ⁻⁵
24	Me	Bn	O	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	5,47±3,6		17,3±2,3
26	Me	Bn	S	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300 100	100±0 100		28,6±0,3 IC ₅₀ : 5,7x10 ⁻⁵
28	Me	Bn	SO	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)				3,4±3,4

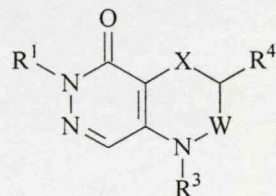
Az **1.7. táblázat**ban szereplő rövidítések előfordulásuk sorrendjében: Me: metil, Ph: fenil, Bn: benzil, Cin: cinnamil, PET: 2-feniletíl, CBz: *p*-klórbenzil, MPh: *p*-metoxifenil, MBz: *p*-metoxibenzil, NBO: *p*-nitrobenzoil, PAC: 2-fenilacetil, HEA: (2-hidroxietil)amino, OCBz: *o*-klórbenzil, MCBz: *m*-klórbenzil.

1.7.2. táblázat.



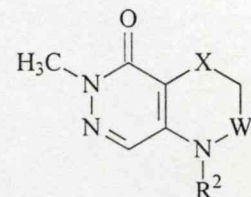
Vegyület	szubsztituens				akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell
	R ¹	R ³	X	W	po.	ip.	dózis (μM)	változás (%)	gátlás (%) 20 μM vizsgált vegyület +5μM AMPA
29	Me	Bn	SO ₂	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)			14,5±0
112	Ph	Bn	O	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	58,18±14,5	18,2±3,5
113	Ph	Bn	S	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300 100	132,2±17,9 178,5	48,5±12,8 IC ₅₀ : 7,38x10 ⁻⁵
114	Bn	Bn	S	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	6,16±3,0	30,9±5,9 IC ₅₀ : 1,41x10 ⁻⁴
115	Cin	Bn	O	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)			16,8±2,7

1.7.3. táblázat.



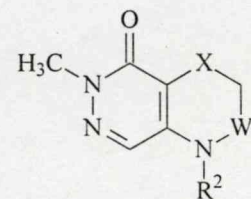
Vegyület	szubsztituens					akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell gátlás (%) 20 μ M vizsgált vegyület +5 μ M AMPA
	R¹	R³	R⁴	X	W	po.	ip.	dózis (μ M)	változás (%)	
116	Cin	Bn	H		-(CH₂)₂-	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	12,9±3,5	8,7±1,4
117	Me	PET	H		-(CH₂)₂-	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	7,0±3,2	21,1±3,8 IC ₅₀ : 6,45x10 ⁻⁵
118	Me	PET	H	S	-(CH₂)₂-	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	37,4±5,5	13,0±1,0
119	Me	CBz	H	O	-(CH₂)₂-	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	3,03±4,0	14,0±0,3
120	Me	CBz	H	S	-(CH₂)₂-	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300 100	206,3±9,3 244	32,5±0,8 IC ₅₀ : 6,64x10 ⁻⁵
59	Me	Bn	MPh	O	-(CH₂)₂-	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	38,7±14,1	19,0±0,3

1.7.4. táblázat.



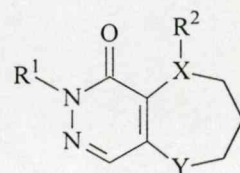
Vegyület	szubsztituens				akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell
	R ¹	R ³	X	W	po.	ip.	dózis (μM)	változás (%)	gátlás (%) 20 μM vizsgált vegyület +5μM AMPA
123	Bn	MBz	S	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	3,67±3,1	16,7±2,5
41	Me	PhCO	S	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	7,92±8,0	10,6±1,3
124	Me	NBO	S	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)			5,9±0,1
125	Me	PAC	S	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	16,06±8,7	15,8±2,9

1.7.5. táblázat.



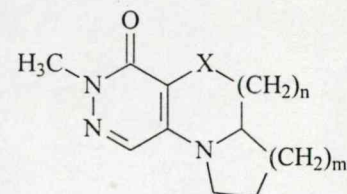
Vegyület	szubsztituens				akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell	
	R ¹	R ³	X	W	po.	ip.	dózis	változás	gátlás (%)	
							(μM)	(%)	20 μM vizsgált vegyület +5μM AMPA	
108	Me	Bn	N-Me	-CH ₂ -	≈200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	-1,44±2,5	83,6±15,4	
27	Me	Bn	N-Me	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300 100	60,79±40,0 30,97	5,5±1,5	
109	Me	NBO	N-Me	-CH ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	13,24±6,98	14,0±2,3	
110	Me	NBO	N-Me	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	-1,54±7,6	10,2±4,2	
111	Me	H	N-Me	-(CH ₂) ₂ -	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	-4,22±4,3	15±3,7	

1.7.6. táblázat.



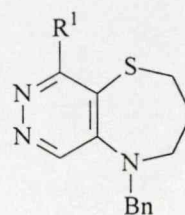
Vegyület	szubsztituens				akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell
	R ¹	R ²	X	Y	po.	ip.	dózis (μM)	változás (%)	gátlás (%) 20 μM vizsgált vegyület +5μM AMPA
31	Me	Bn	N	S	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	10,7±2,0	24,2±3,2 IC ₅₀ : 6,18x10 ⁻⁵
30	Me	Bn	N	O	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	6,11±5,9	10,4±2,6

1.7.7. táblázat.



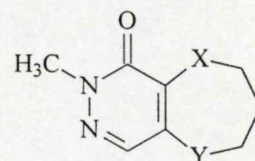
Vegyület	szubsztituens			akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)	csirke retina modell	
	X	n	m	po.	ip.	dózis (μM)	változás (%)	gátlás (%) 20 μM vizsgált vegyület +5μM AMPA
33	O	1	1	≈200 mg/kg (3/5)	≈50 mg/kg (2/5)	300	6,25±6,2	3,95±1,8
34	O	2	2	≈100 mg/kg (3/5)	<50 mg/kg (3/3)	300	8,47±5,85	2,4±2,4
35	O	1	2		<100 mg/kg (5/5)	300	2,96±6,5	15,3±5,3
36	S	2	2		≈50 mg/kg (3/5)	300	1,64±7,6	9,4±2,4
37	S	1	1	<50 mg/kg (3/3)	<100 mg/kg (4/5)	300	0	12,7±1,4

1.7.8. táblázat.



Vegyület	szubsztituens	akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell
	R ¹	po.	ip.	dózis (μM)	változás (%)	gátlás (%) 20 μM vizsgált vegyület +5μM AMPA
44	Cl	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	0	6,4±2,4
45	HEA	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	-8,45±7,7	17,8±1,5

1.7.9. táblázat.



Vegyület	szubsztituens		akut toxicitás		teljes sejt patch clamp (hippokampális sejt)		csirke retina modell
	X	Y	po.	ip.	dózis (μ M)	változás (%)	gátlás (%) 20 μ M vizsgált vegyület +5 μ M AMPA
126	N-(CBz)	S					14,2
127	S	N-(OCBz)	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	75,16	12,3
128	N-(OCBz)	S	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	100	11,63	14,3
129	S	N-(MCBz)			300	34,65 \pm 6,13	28,7
130	N-Me	N-(CBz)	>200 mg/kg (0/5)	>100 mg/kg (0/5)	300	62,72 \pm 30,92	5,7

1.3. 5-HT_{1A}-, illetve benzodiazepin-receptorokhoz kötődő piridazin származékok

A 80-as években intenzív kutatás folyt kedvezőbb tulajdonságú anxiolitikumok iránt. A benzodiazepin-receptorokon (BzR) ható vegyületek mellett egyre nagyobb számban jelentek meg az 5-HT_{1A} receptorokhoz kötődő anxiolitikumok. Ez azzal függ össze, hogy a benzodiazepinek többsége több pszichomotoros funkciót is kedvezőtlenül befolyásol és alkalmazásukat a terápia során kialakuló tolerancia, függőség és megvonási szindróma és az altató hatás is korlátozza.

Az 5-HT_{1A} receptorokon ható vegyületek első bevezetett képviselője a buspiron viszont nem okoz toleranciát, szedato-hipnotikus hatása a benzodiazepinéhez képest jelentéktelen és alkalmazásakor nem lépnek fel megvonási tünetek sem. Hátránya viszont, hogy anxiolitikus hatása csak több hétig tartó adagolás után alakul ki, és orális biológiai hasznosíthatósága alacsony. Néhány kedvezőtlen mellékhatása is van, amelyekben szerepet tulajdonítanak az eredeti molekula, valamint a metabolizmusával keletkező pirimidinilpiperazin α -adrenerg és dopamin receptorális hatásainak.⁴⁶

Mindezek alapján érthető, hogy mindkét vegyületcsoportban van igény új strukturák iránt.

Mi is érdekeltek voltunk ezeken a területeken. A Gyógyszerkutató Intézetben 5-HT_{1A}-receptorokon ható piridazinok, míg az Ausztrál Nemzeti Egyetemen kialakult együttműködés keretében benzodiazepin-receptorokhoz (BzR) kötődő imidazo[1,2-*b*]piridazinok körében végeztünk kutatómunkát.

1.3.1. 5-HT_{1A}-receptor ligandok

5-Acilpiridazino[4,5-*b*]oxazepinek és analógjaik, illetve monociklusos piridazin származékok hatásának optimalizálásáról számolok be ebben a fejezetben.

1.3.1.1. Piridazinoxazepinek és pirdazinotiazepinek

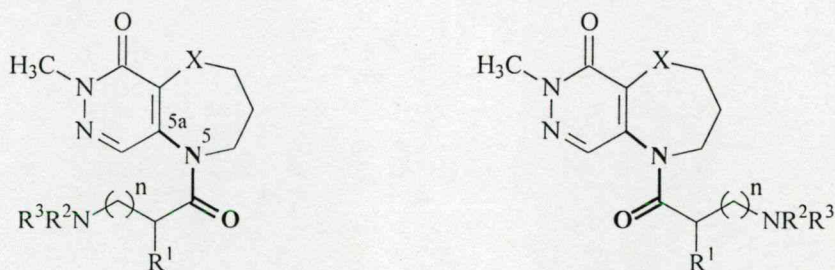
Az 5-HT_{1A}-receptorhoz való kötődés ismert minimális szerkezeti követelménye egy bázisos nitrogénatom és attól 5-6 angström távolságban lévő aromás centroid jelenléte. E feltételt kielégítő arilpiperazino és ariloxialkilamino szerkezeti részlet több nagy affinitású ligandumban meg is figyelhető.⁴⁷ Mi a piridazino[4,5-*b*]oxazepin és piridazino[4,5-*b*]tiazepin gyűrűrendszer (*N*-fenoxialkilamino)acil-csoportot tartalmazó származékait (és ezek néhány analógját) állítottuk elő. A szerkezet-hatás összefüggéseket 3D QSAR módszerrel optimalizáltuk.

Szintézis

Az acilezést a **38**, illetve **39** oxazepinből, illetve tiazepinből (előállításukat l. az 1.9. reakcióvázlaton) kiindulva ω -haloacil-kloriddal 4-dimetilaminopiridin jelenlétében végeztük. Az így kapott **131-138** vegyületeket a megfelelő aminnal reagáltatva jutottunk a **139-160** végtermékekhez (1.17. reakcióvázlat).⁴⁸⁽¹⁶⁾ Az acilcsoport helyett alkilcsoportot tartalmazó **161** piridazinoxazepint redukcióval nyertük. A tiazepingyűrű formális felnyitásával képzett **164** vegyületet 5-(metilamino)-4-klórpíridazinonból két lépésben állítottuk elő (1.18. reakcióvázlat).

Az 5-acil oxazepinek és tiazepinek molekula modellezéséhez konformációs viszonyait is tanulmányoztuk.⁴⁹⁽¹⁸⁾ E vegyületek ¹H nmr spektrumában szobahőmérsékleten a héttagú gyűrű konformációs mozgása és az N(5)-C(O) amid kötés körüli lassú rotáció miatt jelszélesedés figyelhető meg. E rotáció viszonyainak vizsgálatára modellvegyületként a **151** oxazepinszármazék bázis és hidrogén-kloriddal képzett só formájának, valamint az 5-(klóracetil)piridazinotiazepin ¹H nmr spektrumát alacsonyabb hőmérsékleten is felvettük (az utóbbi vegyület spektruma a ref. 49(18) 5. ábráján látható). Mindhárom esetben a jelek élesebbekké váltak és két jelkészlet különült el. A három vizsgált vegyületben a két rotamer (A és B) aránya, rendre 43:57, 43:57, 25:75. Az A rotamerben a piridazin-*H* jel *ca.* 0,1 ppm-mel nagyobb eltolódású a B rotamer hasonló jeléhez képest. A rotamerek azonosítására nOe mérést és kvantumkémiail számítást végeztünk. A piridazin-hidrogén besugárzása csak a B rotamer C(O)-CH₂ jelén okozott intenzitás növekedést. Az amid-rotamerek konformáció-analízisével (AM1) meghatároztuk az energiaminimum és maximum helyeket és azokban a C(O)-CH₂ hidrogének és a piridazin-*H* távolságát. Összevetve ezeket az adatokat a spektroszkópiail adatokkal,

megállapítottuk, hogy az **A** rotamerben a C(5a)-N(5)-C-O diéderes szög *ca.* 0° (szin-rotamer), a **B** rotamerben *ca.* 180° (anti-rotamer) (vö. 1.6. ábra). A koaleszcencia hőmérsékletből a rotáció aktiválási szabadentalpiáját is kiszámoltuk és azok közel azonosnak adódtak mindhárom vegyületben (*ca.* 65 kJ/mol). Ez arra utal, hogy a karbonilsoporthoz β -helyzetű metilénsoport (oxazepin esetében), illetve klóratom (tiazepin esetében), valamint a héttagú gyűrű 1-helyzetében lévő heteroatom hasonló mértékben befolyásolja az amid kötés körüli rotáció viszonyainak alakulását, következésképpen, e szempontból legalábbis, a **139-165** vegyületek nem különböznek egymástól számottevően és így eltérő biológiai aktivitásuk oka is másban keresendő.



1.6. ábra. A C5a-N5-C-O diéderes szög szerinti két kedvező térállás (0 ± 10 , 180 ± 10).

Farmakológiai eredmények

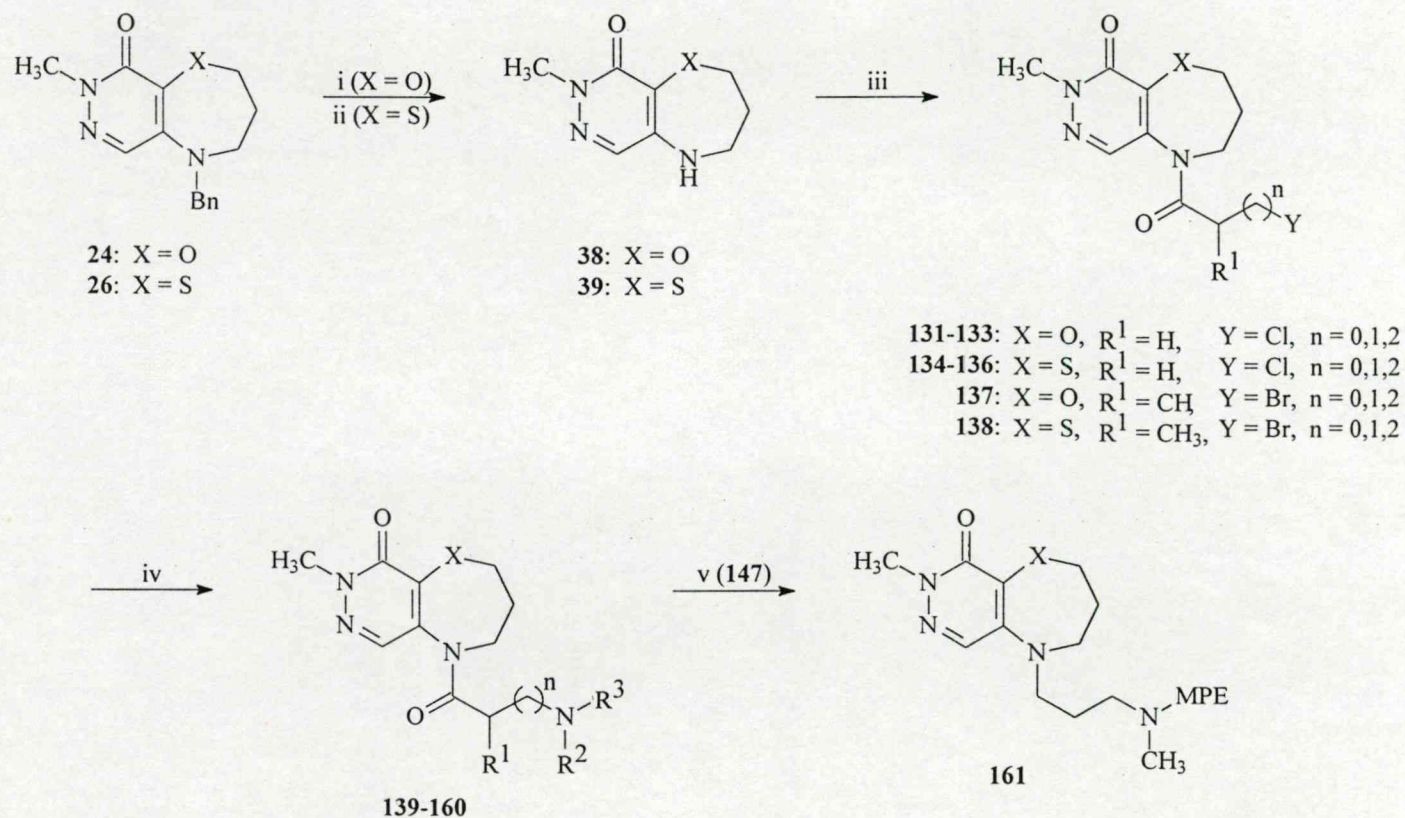
Receptor-kötési vizsgálatok

A biológiai szűrőrendszer első szakaszában *in vitro* módszerrel az 5-HT_{1A}-receptor kötődést vizsgáltuk (specifikus ligandum [³H]-8-hidroxi-(di-*n*-propilamino)tetralin (8-OH-DPAT), a receptor-kötési módszereket a ref. 48(16) és 50(31) munkáinkban részletesen leírjuk). A legalább mikromólos IC₅₀ értékkel rendelkező vegyületek α_1 -, α_2 - és 5HT₂- és D₂-receptor-kötődését is megvizsgáltuk. A receptor-kötési adatok az 1.8. táblázatban találhatók.

Szerkezet-hatás összefüggések

A munka kezdeti szakaszában kvalitatív klasszikus analízissel egy-egy szerkezeti részlet receptor-kötésre gyakorolt hatását egy-egy vegyület összehasonlításával vizsgáltuk. Később kellő számú adat birtokában 3D QSAR (Sybyl 6.30 (TRIPOS)) számításokat is végeztünk.⁵¹⁽²⁰⁾ Néhány következtetés levonható az eredmények áttekintésével is. Az oxazepinek és tiazepinek körében egyaránt vannak jelentős, a referensekkel összemérhető 5-HT_{1A}-receptor affinitású vegyületek (például **143**, **151**, illetve **152**, **156**). Az exociklusos karbonilsoport és az amino-nitrogén közötti távolság jelentősen befolyásolja az affinitást: két és három metilénsoport beékelése általában előnyös (**140** vs. **146**, **151**). A (2-metoxifenoxietil)amino- és a (2-benzodioxanil)metilamino-csoportot tartalmazó vegyületek affinitása közel azonos (**140** vs. **142**), viszont a 4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil- vagy a 4-[3-(2-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-1-piperazinil-csoportot tartalmazó származékok affinitása előzőekéhez képest gyengébb, illetve jelentéktelen (**143**, **159**; **144**, **150**). Az oldallánc fenoxicsoportjának szubsztituensei közül a 2-metoxicsoport a legelőnyösebb (**145**, **149** vs. **146**). A *szek*-amino származékok kedvezőbbek, mint az *N*-metil és *N*-benzil *terc*-aminok (**146** vs. **147**, **148**). A tiazepinek affinitása általában kissé nagyobb, mint az oxazepineké (**152**, **156** vs. **140**, **146**). Az acilsoport helyett alkilsoportot tartalmazó vegyület affinitása több nagyságrenddel gyengébb (**147** vs. **161**), viszont a tiazepingyűrű formális felnyitásával képzett származék affinitása bár kisebb, de jelentős (**156** vs. **164**). Az α_1 -, α_2 - és 5HT₂- és D₂-receptorok vonatkozásában (az utóbbi két receptor típushoz vegyületeink nem kötődnek szignifikáns mértékben) szelektivitási kritériumunkat szinte minden jelentős 5-HT_{1A}-receptor affinitású molekulánk kielégíti.

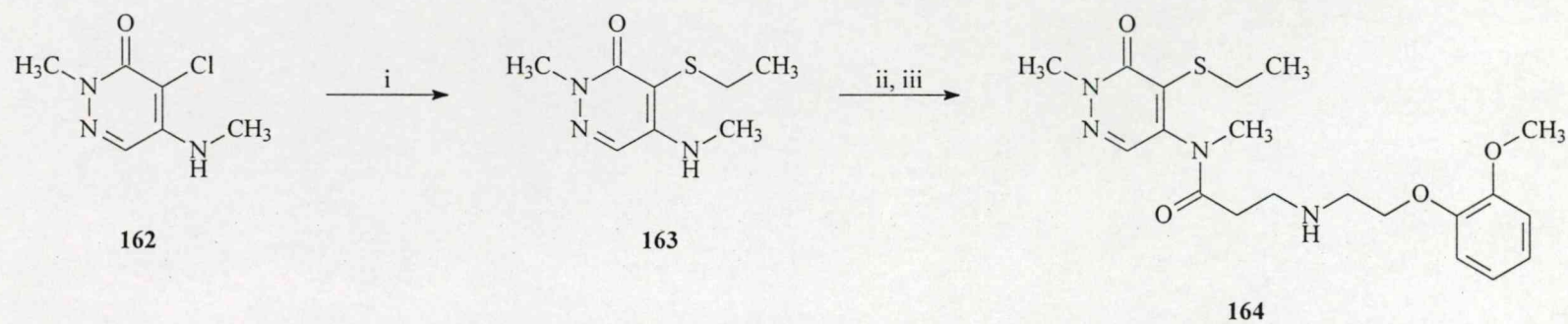
1.17. reakcióvázlat.



(i): Pd/C, ciklohexén, EtOH, reflux, 1h; (ii): PhOH (1,15 ekv.), H₃PO₃, 150 °C, 3 h; (iii): Y(CH₂)_nCH(R¹)COCl, DMAP, DMF, 40-45 °C, 4 h; (iv): R²R³NH (2,1 ekv.) 70 °C, 3 h vagy 120 °C, 3 h vagy R²R³NH (1 ekv.), Et₃N, CH₃CN, rt 5-48 h vagy R²R³NH (1,3 ekv.), izopropanol, (Et₃N), reflux, 5 h; (v): THF, B₂H₆, rt, 6 h.

Rövidítések: DMAP = 4-(N,N-dimetilamino)piridin; MPE = 2-(2-metoxifenoxi)etil; THF = tetrahidrofurán.

1.18. reakcióvázlat.



(i): NaH, EtSH, PhH, reflux, 24 h; (ii): $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$, DMAP, DMF, 45-40 °C, 2 h; (iii): (MPE) NH_2 , DMAP, Et_3N , *i*-PrOH, 60 °C, 2 h.

1.8. táblázat. A 139-162 és referens vegyületek 5-HT_{1A}, α_1 , és α_2 receptor kötési adatai.

Vegyület	X	n	R ¹	R ^{2a}	R ^{3a}	IC ₅₀ (nM) 5-HT _{1A}	IC ₅₀ (μ M) α_1	IC ₅₀ (μ M) α_2
139	O	0	H	H	PE	230 \pm 45	-	-
140	O	0	H	H	MPE	163 \pm 18	12,5 \pm 1,0	21,0 \pm 9,0
141	O	0	CH ₃	H	MPE	>1000	-	-
142	O	0	H	H	BDM	299 \pm 72	> 10 ⁻⁵ M	4,6 \pm 1,5
143	O	0	H		MPP	>1000	-	-
144	O	0	H		MPHPP	>1000	-	-
145	O	1	H	H	PE	524 \pm 90	8,9 \pm 1,4	0,54 \pm 0,09
146	O	1	H	H	MPE	19,5 \pm 3,4	1,7 \pm 0,6	1,8 \pm 0,9
147	O	1	H	CH ₃	MPE	134 \pm 36	16,1 \pm 1,0	9,5 \pm 6,3
148	O	1	H	Bn	MPE	1003 \pm 180	-	-
149	O	1	H	H	CPE	312 \pm 54	-	-
150	O	1	H		MPHPP	>1000	> 10 ⁻⁵ M	47,0 \pm 10
151	O	2	H	H	MPE	17,8 \pm 1,6	0,69 \pm 0,24	3,9 \pm 0,7
152	S	0	H	H	MPE	37,0 \pm 10,8	> 10 ⁻⁵ M	3,1 \pm 0,6
153	S	0	CH ₃	H	MPE	>1000	-	-
154	S	0	H	H	BDM	44,9 \pm 4,1	19,0 \pm 7,0	2,33 \pm 0,97
155	S	1	H	H	PE	150 \pm 21	-	-
156	S	1	H	H	MPE	11,4 \pm 0,8	1,7 \pm 0,9	0,27 \pm 0,03
157	S	1	H	Bn	MPE	>1000	-	-
158	S	1	H	H	CPE	181 \pm 44	-	-
159	S	1	H		MPP	118 \pm 8	-	-
160	S	2	H	H	MPE	9,2 \pm 0,11	0,93 \pm 0,08	0,86 \pm 0,028
161								
162						32,7 \pm 1,5		
Buspiron						7,13 \pm 0,25		
8-OH-DPAT						8,06 \pm 1,61		

^aRövidítések: Bn: benzil; CPE: 2-(3-klórifenoxi)etil; BDM: [1,4]benzodioxanil-2-metil, MPE: 2-(2-metoxifenoxi)etil; MPHPP: 4-(3-(2-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil)-1-piperazinil; MPP: 4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil; PE: 2-fenoxietil.

Három dimenziós QSAR analízisünk menete és eredménye az alábbiakban foglalható össze.⁵¹⁽²⁰⁾

A receptor-kötéshez szükséges szerkezeti elemek és azok térbeli viszonyát definiáló farmakofor modellezéséhez, DISCO (*Distance Comparison*) számítást végeztünk. A bioaktív konformációt is tartalmazó relatív kis energiájú konformer-készleteket a Sybylben rendelkezésre álló 'Multisearch' módszerrel állítottuk elő (ez a módszer a DISCO szempontjából hatékonyabb a másik, 'Randomsearch' eljárásnál, mert a konformerek generálása során csak azokat a torziós szögeket változtatja, amelyek a lehetséges farmakofor elemek térhelyzetét is megváltoztatják). A konformáció analízist a bioaktív formaként feltételezett⁴⁷ az amino-nitrogénen protonált molekulákkal végeztük el. Ezután a farmakofor modellezésének az általunk már más esetben bevált stratégiáját követtük.^{52(17),53(19)} Ennek megfelelően vegyületeinket affinitásuk alapján két csoportra osztottuk. A hatékonyabb vegyületeket tartalmazó körben határoztuk meg először a farmakofort, majd a kapott referencia struktúrát bevontuk a kevésbé hatékony vegyületeket tartalmazó csoportba, és abban a körben is elvégeztük a DISCO analízist.

Az első modell meghatározásának menete a következő lépésekből állt. A lehetséges farmakofor pontok kiválasztásában a DISCO 'Scan rows' opciójának javaslatát vettük figyelembe, továbbá feltételeztük, hogy egy hidrofób gyűrű és a protonált nitrogénatom jelenléte esszenciális. A lehetséges farmakofor pontok elfogadásában a kisebb toleranciát (azaz a molekulák farmakofor elemei közötti

tökéletesebb átfedése) és az egyes szerkezetek teljesebb szuperpozícióját és támpontnak tekintettük. Ezek alapján farmakofor pontként azonosítottuk a piridazinon *N*-1 atomját, az amino-nitrogént és két hidrofób centroidként a piridazin- és a fenilgyűrű centroidját. Az elvégzett DISCO számítás igen nagy számú lehetséges modellt produkált. Osztályozásuk, majd a programmal számítható egyéb paraméterek (átfedés, 'overlap', amely a molekulák közös térfogatának mértéke, tolerancia, 'tolerance', és az illeszkedés, 'fit') alapján választottuk ki a végső modellt. A már említett módon a második, kevésbé hatékony vegyületcsoportra is hasonló analízist végeztünk. A végső farmakofor geometriai jellemzői az 1.9. táblázatban, a farmakofor elemek pedig az 1.7. ábrán szerepelnek.

1.9. táblázat. 5HT_{1A}-receptor farmakofor: geometriai adatok.

Távolság (Å)	farm.elem1	farm.elem2
6,09	AA1	AA2
3,81	AA1	AA3
3,81	AA1	DA1
2,48	AA1	DA2
3,72	AA1	HYD1
5,68	AA1	HYD2
7,36	AA1	DS1
8,38	AA1	DS2
3,54	AA2	AA3
3,54	AA2	DA1
8,54	AA2	DA2
2,62	AA2	HYD1
10,62	AA2	HYD2
2,90	AA2	DS1
2,90	AA2	DS2
0,00	AA3	DA1
5,94	AA3	DA2
1,33	AA3	HYD1
7,24	AA3	HYD2
6,02	AA3	DS1
5,01	AA3	DS2
5,94	DA1	DA2
1,33	DA1	HYD1
7,24	DA1	HYD2
6,02	DA1	DS1
5,01	DA1	DS2
6,08	DA2	HYD1
4,24	DA2	HYD2
9,70	DA2	DS1
10,77	DA2	DS2
8,01	HYD1	HYD2
4,79	HYD1	DS1
4,78	HYD1	DS2
12,49	HYD2	DS1
12,16	HYD2	DS2
5,02	DS1	DS2

Rövidítések: AA akceptor atom (1: acil-oxigén, 2: piridazin-oxigén, 3: piridazin-N-1); DA donor atom (piridazin-N-1, 2: protonált-nitrogén), HYD hidrofób centroid (1: piridazin, 2: fenil), DS donor hely a receptoron.

1.10. táblázat. ComFA eredmények.

Vegyület	pIC ₅₀ akt	cs	Std fit	Hiba (%)	FX fit	hiba (%)	Std over	hiba (%)	FX over	hiba (%)	Std tol
139	6,64	1	6,85	-3,20	6,84	-3,03	6,97	-4,96	6,95	-4,66	-
148	5,99	2	5,83	2,68	5,84	2,46	5,80	3,17	5,82	2,84	-
154	7,35	1	7,13	3,01	7,14	2,80	7,03	4,39	7,08	3,66	-
157	5,00	2	5,47	-9,38	5,53	-10,67	5,74	-14,84	5,81	-16,12	-
PLS komponens			6		6		5		5		1
R ² _{cv}			0,32		0,52		0,34		0,53		0,17
R ²			1,00		1,00		0,99		1,00		-
S			0,025		0,019		0,055		0,040		
F _{c,15-c}			4726,55		8148,61		1109,47		2098,69		
P(R ² =0)			0,00		0,00		0,00		0,00		
Hozzájárulás:											
szterikus (%)			0,739		0,796		0,738		0,807		
Elektrosztatikus (%)			0,2161		0,204		0,262		0,193		

Rövidítések. cs: vegyület csoport, std és fx: standard és régió-fókuszált CoMFA, fit, over, tol: a megfelelő vegyület-superpozíció, F_{c, 15-c} Fischer-teszt.

1.11. táblázat. Standard (std) és fókuszált (FX) CoMFA számítással kapott, valamint mért pIC₅₀ értékek (Fit: 'best fit'; Over: 'best overlap' opciók).

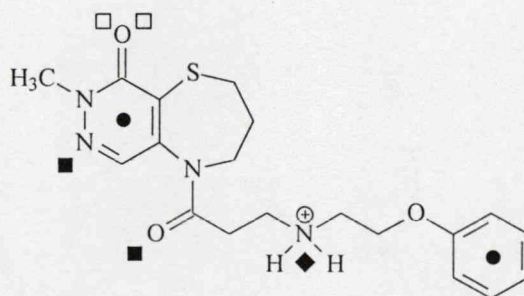
Vegyület	pIC ₅₀ aktuális	pIC ₅₀ Std fit	Res	pIC ₅₀ FX fit	Res	pIC ₅₀ std over	Res	pIC ₅₀ FX over	Res
146	7,71	7,68	0,03	7,73	0,02	7,62	0,09	7,64	0,07
140	6,79	6,80	-0,01	6,81	-0,02	6,82	-0,03	6,78	0,02
152	7,43	7,42	0,01	7,42	0,01	7,41	0,02	7,42	0,01
147	6,87	6,86	0,01	6,88	-0,01	6,90	-0,03	6,90	-0,02
143	5,39	5,40	-0,01	5,41	-0,02	5,43	-0,04	5,43	-0,03
156	7,94	7,94	0,003	7,95	-0,01	7,98	-0,04	7,96	-0,01
145	6,28	6,30	-0,2	6,28	0,002	6,37	-0,09	6,35	-0,06
144	5,60	5,59	0,01	5,59	0,01	5,62	-0,02	5,55	0,04
150	5,15	5,15	0,01	5,15	0,01	5,15	0,003	5,15	0,002
142	6,52	6,52	-0,003	6,52	0,002	6,50	0,02	6,51	0,01
151	7,75	7,73	0,02	7,70	0,05	7,74	0,01	7,74	0,01
155	6,82	6,87	-0,05	6,84	-0,02	6,87	-0,05	6,86	-0,04
147	5,00	4,99	0,01	4,99	0,01	5,00	0,005	4,96	0,04
159	6,93	6,92	0,01	6,92	0,01	6,90	0,02	6,94	-0,01
153	5,00	5,00	0,003	5,00	-0,005	5,00	0,004	5,00	-0,003
160	8,04	8,07	-0,03	8,05	-0,001	8,05	-0,01	8,05	-0,01

Modellünkben az *N*-5-helyzetű karbonilcsoport (amely a spektroszkópiai vizsgálatok és számítások szerint a C(5a)-N-C-O diéderes szög szerinti *szin* és *anti*-geometria szélő helyzetet könnyen felveheti) *szin* állású, ami azt valószínűsíti, hogy ez a bioaktív konformációja.

Ezt követően a CoMFA ('Comparative Molecular Field Analysis') módszerrel^{53(19),54,55} végeztünk 3D QSAR számítást. Ennek a módszernek kritikus pontja a vegyületek egymásra helyezésének módja. Ez esetben is a DISCO-farmakofor szerint helyeztük el a vegyületeket és az analízis során, 'best fit', 'best overlap', 'best tolerance' mindhárom lehetséges opciót alkalmaztuk. A modell hitelesítéséhez az eredeti aktívabb és kevésbé aktív vegyületek halmazából számítógépes úton választottunk ki vegyületeket (1.10. táblázat). Az analízis optimális komponens számát a parciális legkisebb négyzetes (PLS) módszernek egy újabban kifejlesztett, hatékonyabb változatával (SAMPLS) határoztuk meg. A három standard analízist statisztikai szempontból a keresztellenőrzött regressziós koefficiens (R^2_{cv}) értéke alapján minősítettük (1.10. táblázat): a 'best tolerance' szerinti szuperpozíció adta a leggyengébb eredményt ($R^2_{cv}=0,17$). Ezután a másik két szuperpozíciós módszerrel standard és fókuszált ('region focusing') CoMFA számítást végeztünk (1.10. és 1.11. táblázatok). Megállapítható, hogy a 'best fit' szuperpozícióval, standard és fókuszált módszerrel kapott CoMFA modellek a statisztikai minősítés és a predikciós képesség együttes szempontjai szerint megfelelőnek tekinthetők.

A CoMFA e vegyületek köré eltérő biológia hatását döntően szterikus okokra vezette vissza (a szterikus tér : elektrosztatikus tér aránya 0,739:0,261). A tervezéshez hasznos információt nyújtanak a CoMFA térképek is. A térképek ebben az esetben (ref. 51(20), 5. ábrája) arra utaltak, hogy az aminoszterikus körüli nagyobb pozitív töltés növeli, míg körülötte a nagyobb szterikus zsúfoltság csökkenti az affinitást; az amid-oxigének közelében a negatív elektrosztatikus potenciál kedvező a receptor-kötődés szempontjából.

A piridazinoxazepin és piridazintiazepin vegyületekkel definiált 5-HT_{1A}-receptor farmakofor és CoMFA modell – jóllehet több szempontból is összhangban van más 5-HT_{1A} ligandokkal publikált CoMFA modellel^{56,57} - elsősorban rokonszerkezetű vegyületek receptor-affinitásának becslésére alkalmazható. Ilyen molekulák esetében a CoMFA hibája várhatóan *ca.* 10%. Modelljeink teljesítőképességét más típusú ismert affinitású 5-HT_{1A}-receptor ligandokkal is ellenőriztük, a becslési hiba e vegyületek esetében azonban szignifikánsan nagyobbak adódott.



1.7. ábra. Piridazinoxazepinek és -tiazepinek 5HT_{1A}-receptor farmakofor modellje, ■, ◆, □, ●, jelek rendre akceptor atomot, donor atomot, donor helyet és hidrofób gyűrű centroidot jelentenek.

Hatásmechanizmus és anxiolitikus vizsgálatok

A receptor-kötési és központi idegrendszeri magatartási vizsgálatok alapján a 151 piridazinoxazepin származékot (GYKI 16507) választottuk ki preklinikai fejlesztésre. A vegyület hatásmódja szempontjából fontos adat a szomatodendrikus pre- és a posztzinaptikus 5-HT_{1A}-receptorokra gyakorolt hatás. Ezt *in vitro* és *in vivo* kísérletekben, anxiolitikus hatását pedig állat modelleken a Gyógyszerkutató Intézetben vizsgálták. A GYKI 16507 legfontosabb jellemzői az alábbiakban összegezhetők:

- i) posztzinaptikus 5-HT_{1A}-receptorokon antagonist (antagonizálja a 8-OH-DPAT által okozott szerotonin-szindrómát),
- ii) a preszinaptikus receptorokon viszont agonista hatású (a testhőmérsékletet és a szerotonin-felszabadulást csökkenti),
- iii) állatkísérletekben széles dózistartományban anxiolitikus hatással rendelkezik, és
- iv) ebben a dózistartományban biztonságosan alkalmazható.

Mindezeket figyelembe véve a GYKI 16507 anxiolitikus hatásában a buspironhoz hasonló, de mellékhatásait tekintve, annál előnyösebb lehet.

1.3.1.2. Piridazinon származékok

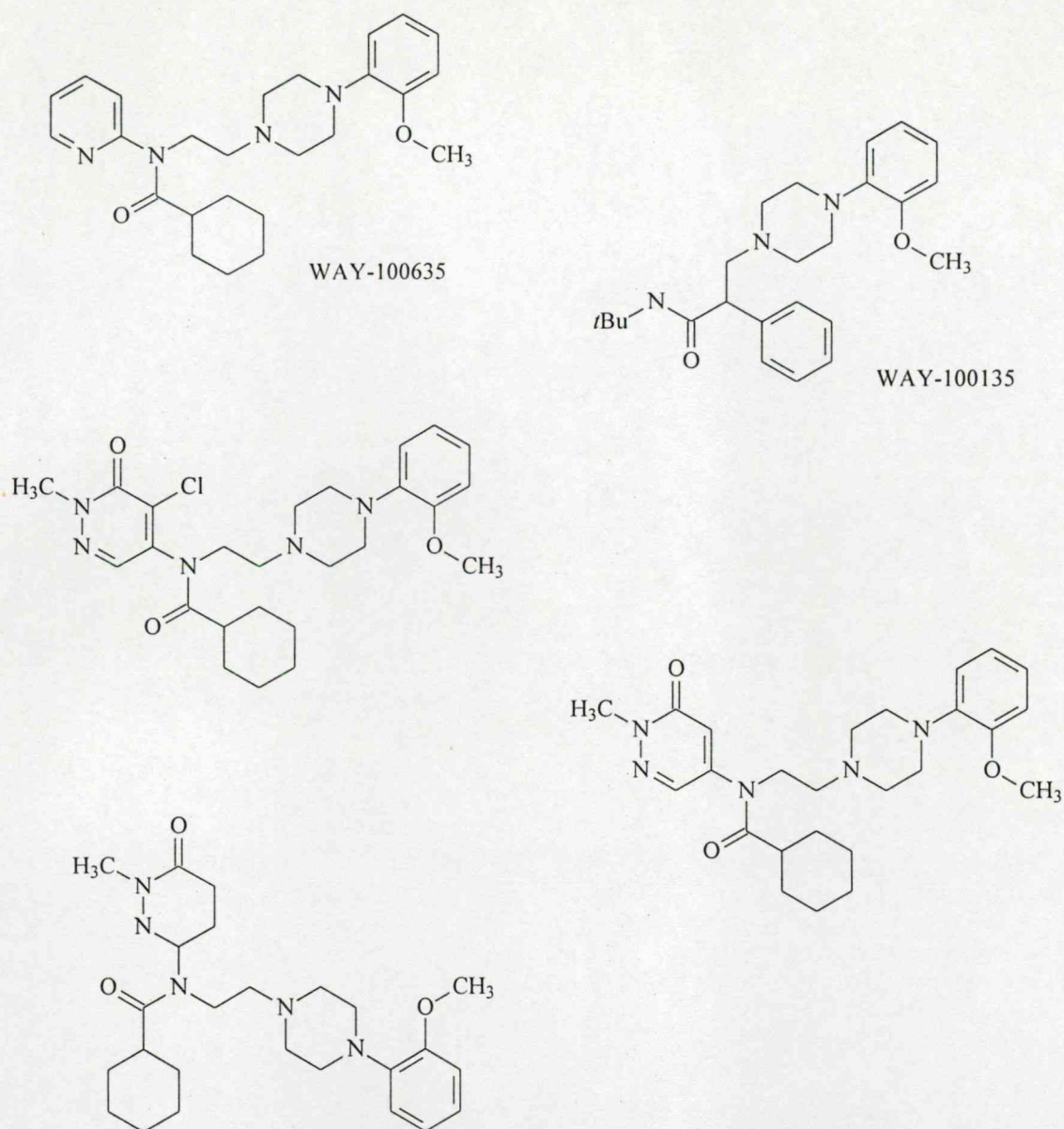
Az 5-HT_{1A} projekt mellett, a 90-es évek közepén egy másik 5-HT_{1A} projekt is indult a Gyógyszerkutató Intézetben az olasz Recordati céggel együttműködésben. Az irodalomban akkoriban jelentek meg az első publikációk a csendes 5-HT_{1A}-receptor antagonisták ('silent antagonists') potenciális terápiás értékéről.^{58,59} E ligandokra az a jellemző, hogy egyik funkcionális 5-HT_{1A}-receptor modellen sem mutatnak agonista hatást. Első képviselőik (WAY-vegyületek) az 1.8. ábrán láthatók. Ezt a vonalat mi is érdekes irányának tartottuk, és dr. Leonardival (Recordati) néhány, a WAY molekulák fontosnak vélt szerkezeti elemeit és a piridazinongyűrűt egyesítő vegyületet terveztünk (1.8. ábra).

Szintézis

Az új piridazin származékokat 4,5-, illetve 3,6-diklórpíridazinból állítottuk elő (1.19., illetve 1.20. reakcióvázlat).⁵⁰⁽³¹⁾ A 167 és 169 vegyületek szintézise részben közös úton valósítható meg. A 4,5-diklór-3(2*H*)-piridazinonból két lépésben nyert ismert 165 klóretilamino származékot 2-metoxifenilpiperazinnal reagáltattuk, majd a terméket acileztük, illetve 169 előállításához az acilezés előtt dehalogénezük. A harmadik célvegyületet (174) a 170 klórvegyületből állítottuk elő. A 2-aminoetanollal végzett nukleofil szubsztitúcióval a 171 hidroxetilamino vegyülethez jutottunk, majd abból tionil-kloriddal állítottuk elő a 172 (klóretilamino)piridazinont. Innen a 169 előállításához hasonló módon jutottunk a végtermékhez.

Receptor-kötési eredmények

A receptor-kötési tesztekben 5-HT_{1A}- és, szelektivitási okokból, 5-HT_{1B}-, α_1 -, α_2 -, D₁- és D₂-receptorális vizsgálatok történtek (1.12. táblázatban). A 167 és 169 piridazinon származékok 5-HT_{1A}-receptor affinitása a referensekével összemérhető. Szelektivitásuk, különösen a D₂-receptorok vonatkozásában viszont meglehetősen szerény. E két vegyülettel további funkcionális vizsgálatokat is végeztek, ezek azonban a várt 'néma antagonist' profil helyett parciális agonista tulajdonságokat igazoltak; mindezek miatt e molekulák további fejlesztésétől eltekintettünk.

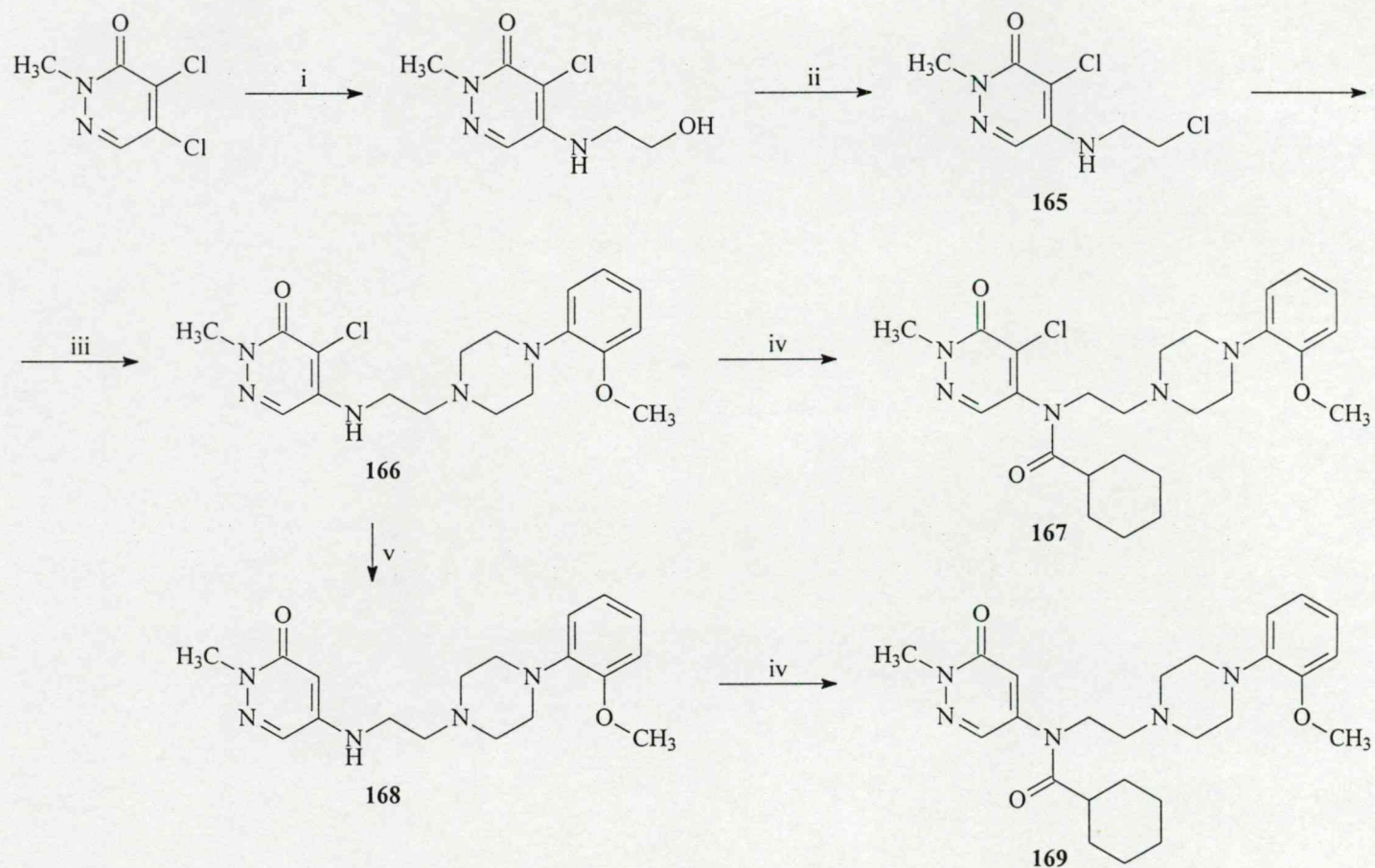


1.8. ábra. 5-HT_{1A}-receptor ligandok: WAY-vegyületek és piridazin analógjaik.

1.12. táblázat. A 167, 169, 174 piridazinszármazékok receptor-kötési adatai.

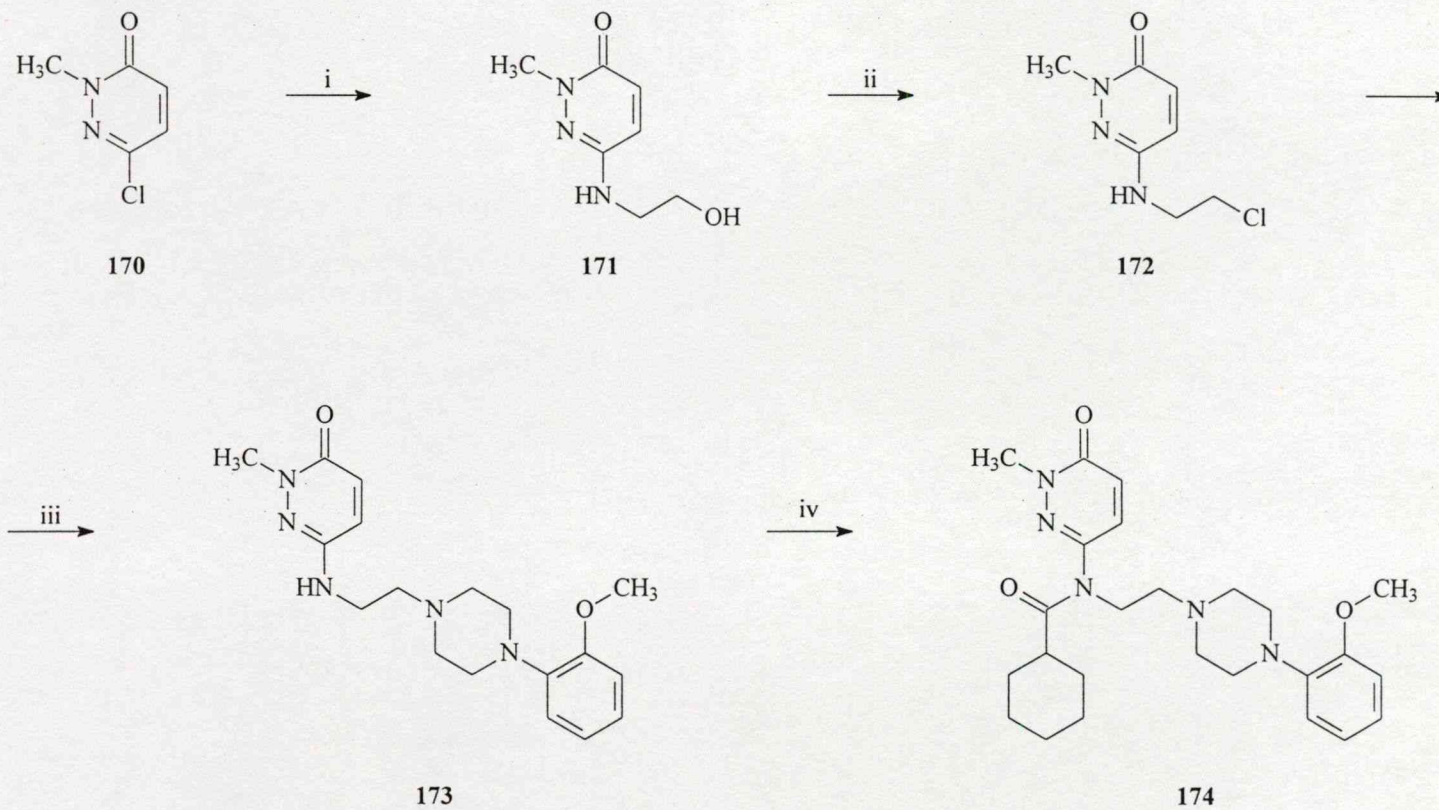
Receptor	167	169 IC ₅₀ (mol/l)	174
5-HT _{1A}	$7,71 \cdot 10^{-8}$	$1,45 \cdot 10^{-7}$	$9,73 \cdot 10^{-7}$
5-HT _{1B}	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$
α_1 -adrenerg	$9,10 \cdot 10^{-7}$	$7,93 \cdot 10^{-7}$	$>10^{-5}$
α_2 -adrenerg	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$7,23 \cdot 10^{-6}$
D ₁ -dopamin	$>10^{-4}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$
D ₂ -dopamin	$3,4 \cdot 10^{-7}$	$1,0 \cdot 10^{-7}$	$7,87 \cdot 10^{-7}$

1.19. reakcióvázlat.



- (i): 2-aminoetanol, EtOH, reflux; (ii): SOCl_2 60 °C (T. Matsou et al. *Chem. Pharm Bull.*, **30**, 1030 (1982));
 (iii): 1-(2-metoxifenil)piperazin, DMF, 130 °C (e vegyületet más úton is leírták: EP 372,305; DE 3,902,316);
 (iv): ciklohexánkarbonil-klorid/NaH, DMF, rt; (v): H_2 , Pd/C, EtOH-MeOH.

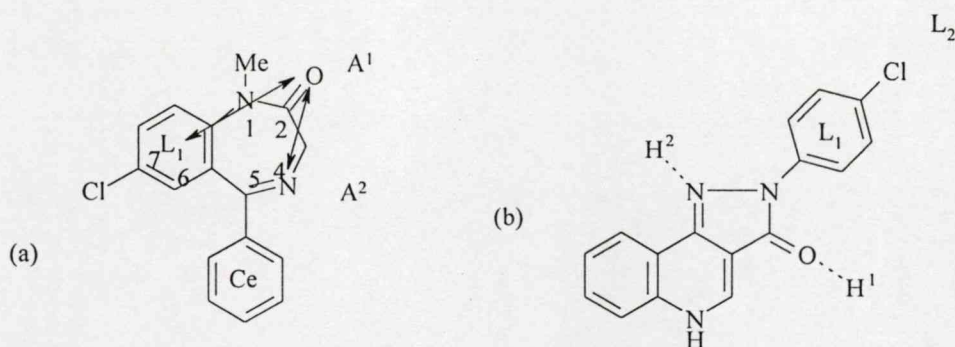
1.20. reakcióvázlat.



(i): 2-aminoetanol, 170°C ; (ii): SOCl_2 , CHCl_3 , reflux; (iii): 1-(2-metoxifenil)piperazin, DMF, 130°C ; (iv): ciklohexánkarbonil-klorid, NaH, DMF, rt;

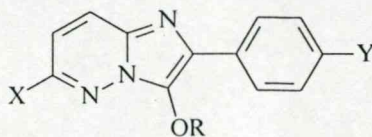
1.3.2. Benzodiazepin-receptor ligandok: Imidazo[1,2-*b*]piridazinok szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata

Barlin professzor csoportja (Austr. Natl. Univ.) imidazo[1,2-*b*]piridazinok körében jelentős benzodiazepin-receptor (BzR) affinitású vegyületeket írtak le. E vegyületekkel végzett további mérések alapján azokat agonistáknak minősítették.¹² E projekthez csatlakozva, modellezési módszerekkel vizsgáltuk a receptorhoz való kötődés szerkezeti követelményeit. Több, mint 70 vegyületet vontunk be az elemzésbe. A vegyületeket öt csoportban, az 1.13.-1.17. táblázatban mutatom be.⁶⁰⁽¹¹⁾ A kötési adatok már az első ránézésrel néhány érdekes következtetés levonását teszik lehetővé. A 3-helyzetű szubsztituens alapján képezhető típusokban, a 3-metoxi- és 3-(acilamino)metil-2-arilimidazo[1,2-*b*]piridazin származékok között a referens diazepámhoz hasonló affinitású vegyületek is találhatók (IC₅₀ diazepam 4,2 nM), ugyanakkor valamennyi 3-(dimetilamino)metil és 3-H vegyület (**214**, **220**, **224**, illetve **235**, **245**) receptor-affinitása meglepően gyenge. A 2-aril szubsztituens 2-metil, 2-benzil- vagy 2-fenetil-csoporttal való helyettesítése szintén csökkenti az affinitást (például **250**, **248**, **246**, **247**), míg a 2-helyzetben a (3,4-metiléndioxi)fenil-csoport nagyon előnyös szubsztituens (1.15. táblázat). A benzodiazepin-receptorokhoz való kötődés szerkezeti feltételeit előttünk más vegyületkörökkel már vizsgálták, két modell^{61,62} az 1.9. ábrán látható.

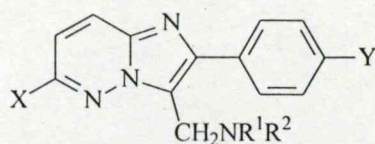


1.9. ábra. A BzR agonista farmakofor modell, a: diazepam és b: CGS 9896. A¹, A², H¹, H² H-kötésben, L₁, L₂, Ce hidrofób kölcsönhatásban résztvevő helyek (Villar H. O. et al., *Life Sci.*, **48**, 593 (1990); Diaz-Arauzo H. et al., *Life Sci.*, **49**, 207 (1991)).

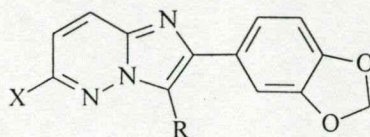
A jelentős affinitású imidazo[1,2-*b*]piridazin vegyületek szerkezetét e farmakoforokkal összevetve megállapítható, hogy a mi vegyületkörünk is rendelkezik H-kötésben és lipofil kölcsönhatásban résztvenni képes csoportokkal; ezek megfeleltetése azonban vizuálisan nem egyszerű. A H-kötést létesítő helyek azonosításához kvantumkémiai számításokat végeztünk (AM1). Töltésadatok szerint az N-1 atom és a 3-helyzetű szubsztituensben lévő heteroatom lehet az akceptor hely. Ezt további számításokkal is ellenőriztük. A H-kötéseket a **176** vegyület N-1 atomja és a 3-OMe csoport oxigénje, illetve **213** 3-(benzoilamino)metil-csoportjának karbonil-oxigénje és egy-egy vízmolekula közötti kölcsönhatással modelleztük, és hasonló számításokat végeztünk a referens diazepam és CGS 9896 BzR ligandok esetében is. Magát a módszert megfelelő modellvegyületekkel (dietyl-éter, dimetil-formamid, formaldehid-metilimin) és kísérleti adatokkal hitelesítettük.

1.13. táblázat. 3-Alkoxiimidazo[1,2-*b*]piridazinok BzR affinitása.

Vegyület	Szubsztituensek			IC ₅₀ (nM)
	X	Y	R	
175	Cl	H	Me	772
176	Cl	Me	Me	148
177	Cl	Cl	Me	207
178	Cl	F	Me	462
179	Cl	Ph	Me	>1000
180	OMe	H	Me	829
181	SMe	H	Me	884
182	OPh	H	Me	1120
183	SPh	H	Me	117
184	NHPh	Me	Me	>1000
185	OCH ₂ Ph	H	Me	20
186	SCH ₂ Ph	H	Me	25
187	SCH ₂ Ph	Me	Me	19
188	NHCH ₂ Ph	H	Me	9
189	N(Me)CH ₂ Ph	H	Me	19
190	OCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>o</i>	H	Me	7
191	OCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	H	Me	6
192	SCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>o</i>	H	Me	9
193	SCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	H	Me	11
194	SCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	Me	Me	17
195	SCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	F	Me	5
196	SCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	Ph	Me	>1000
197	SCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	H	Et	62
198	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>o</i>	H	Me	1,8
199	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	H	Me	2,9
200	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	Me	Me	3,2
201	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	F	Me	1,5
202	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	H	Et	5
203	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	H	Pr	120
204	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	Cl	Me	16
205	SCH ₂ CH ₂ Ph	H	Me	666
206	NHCH ₂ CH ₂ Ph	H	Me	800
207	H	H	Me	4480
208	F	H	Me	320
209	F	Me	Me	17,9
210	Br	H	Me	3168

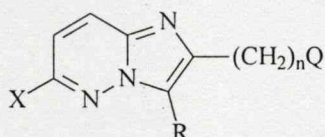
1.14. táblázat. 3-((Acilamino)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazinok BzR affinitása.

Vegyület	Szubsztituensek				IC ₅₀ (nM)
	X	Y	R ¹	R ²	
211	Cl	H	COMe	H	474
212	Cl	H	COPh	H	140
213	Cl	Me	COPh	H	18
214	Cl	H	Me	Me	>1000
215	OMe	H	COMe	H	523
216	OMe	H	COPh	H	79
217	SMe	H	COMe	H	55
218	SMe	H	COPh	H	195
219	F	Me	COPh	H	8
220	SMe	H	Me	Me	>1000
221	SPh	H	COMe	H	24
222	SPh	H	COPh	H	9
223	SPh	Me	COPh	H	14
224	SPh	H	Me	Me	~1000
225	OCH ₂ Ph	H	COMe	H	208
226	OCH ₂ Ph	H	COPh	H	349
227	SCH ₂ Ph	H	COMe	H	55
228	SCH ₂ Ph	H	COPh	H	445
229	H	H	COPh	H	214
230	F	H	COMe	H	679
231	F	H	COPh	H	68
232	F	Me	COPh	H	8

1.15. táblázat. 2-(3,4-Metiléndioxifenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazinok BzR affinitása.

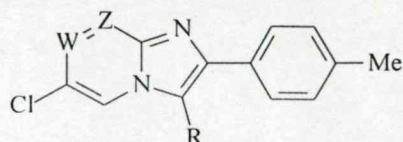
Vegyület	Szubsztituensek		IC ₅₀ (nM)
	X	R	
233	Cl	OMe	84
234	Cl	CH ₂ NHCOPh	25
235	Cl	H	1430
236	SMe	OMe	A
237	SMe	CH ₂ NHCOPh	2
238	SCH ₂ C ₆ H ₃ (3,4-OCH ₂ O)	OMe	1
239	SCH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂ (3,4)	OMe	402
240	NHCH ₂ C ₆ H ₃ (3,4-OCH ₂ O)	H	8
241	NHCH ₂ C ₆ H ₃ (3,4-OCH ₂ O)	OMe	1
242	NHCH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂ (3,4)	OMe	2
243	N(Me)CH ₂ Ph	OMe	46
244	F	CH ₂ NHCOPh	11
245	F	H	B

A: 72%, B: 71% (1000 nM)

1.16. táblázat. 2-Fenilalkil- és 2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazinok BzR affinitása.

Vegyület	Szubsztituensek				IC ₅₀ (nM)
	X	R	Q	n	
246	Cl	CH ₂ NHCOPh	Ph	1	>1000
247	Cl	CH ₂ NHCOPh	Ph	2	>1000
248	Cl	OMe	Ph	1	>1000
249	NHCH ₂ H ₄ OMe-o	OMe	Ph	1	88
250	Cl	OMe	H	1	>1000

1.17. táblázat. Imidazo[1,2-*a*]piridin, imidazo[1,2-*a*]pirimidin és imidazo[1,2-*a*]pirazin vegyületek BzR affinitása.



Vegyület	Szubsztituensek			IC ₅₀ (nM)
	W	Z	R	
251	CH	CH	OMe	146
252	CH	CH	CH ₂ NHCOPh	11
253	CH	N	OMe	>>1000
254	CH	N	CH ₂ NHCOPh	504
255	N	CH	OMe	>>1000
256	N	CH	CH ₂ NHCOPh	>>1000

E számítások alátámasztották, hogy az imidazopiridazinok két H-kötőhelye a referensekhez hasonló H-kötéseket hozhat létre. Ez esetben viszont a 2-aril-csoport és annak 4-helyzetű szubsztituense az L1, illetve L2 lipofil kötőhelyként szerepelhet. Meghatározva a publikált BzR modell szempontjából érdekes távolságokat két imidazopiridazin modellvegyületen is (1.18. táblázat), a négy ligandum esetében a geometriai adatok többnyire jól egyeznek. Ennek megfelelően a két kiválasztott imidazo[1,2-*b*]piridazin (**176** és **213**) és a diazepam H-kötőhelyei, illetve a 2-fenil-csoport centroidja és a diazepam kondenzált benzolgyűrűjének centroidja jól szuperponálhatók; ráadásul a **213** vegyület benzoilcsoportjában lévő fenilgyűrű-centroid és a diazepam 5-fenil-csoportjának centroidja is jól átfednek (l. ref. 60(11), 3. ábra). E szerkezeti elemek jelenléte és bemutatott térbeli elrendeződése fontos követelményt képeznek a receptorhoz való kötődés szempontjából. A receptor-affinitás azonban nyilvánvalóan néhány további szerkezeti paramétertől is függ. Érdekes az a tapasztalat, hogy az imidazo[1,2-*b*]piridazin gyűrűrendszer 3-metoxi sorozatában a 6-benziloxi-, benziltio- és benzilamino-csoportot tartalmazó vegyületek affinitása nagy, viszont a 6-anilino, 6-feniltio, és 6-feniletilamino analógoké gyenge (**185**, **186**, **188** vs. **184**, **183**, **206**); ugyanakkor a 3-(benzoilamino)metil sorozatban fordított a helyzet (**226**, **228** vs. **222**). Ebből arra következtettünk, hogy a 6-szubsztituens kedvező térállásban további kötést létesíthet a receptorral, viszont felvehet a receptor-kötés szempontjából különösen kedvezőtlen térhelyzetet is. E jelenségnek precízebb értelmezésére, a szóbanforgó vegyületek e szempontból relevánsnak gondolt geometriai jellemzőit AM1 optimalizálással meghatároztuk. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a 6-szubsztituens fenilcsoportjának térhelyzete (amelyet a 6- és 2-helyzetű fenilcsoportok centroidjainak távolságával és e centroidok és a piridazingyűrű centroidja által képzett szöggel jellemtünk) a hatékony és gyenge kötődést mutató vegyületekben valóban különböző: a nagy affinitású ligandumokban a vizsgált távolság és szög szignifikánsan kisebb. A 6-benziloxi szubsztituens fenilcsoportja a 3-(benzoilamino)metil sorozatban viszont ugyanezt a kedvező térhelyzetet nyilvánvalóan nem veheti fel a 6- és 3-szubsztituensek kedvezőtlen szterikus kölcsönhatása miatt. E szubsztituens-effektusra adott magyarázatunkat egyébként az is alátámasztja, hogy a számítással kapott adatok a **219** vegyület röntgenanalízissel meghatározott adataihoz hasonlóak (1.19. táblázat), illetve a 3-(benzoilamino)metil vegyületkörben a nagyobb térigényű 6-alkoxi szubsztituenseket tartalmazó vegyületek affinitása jelentéktelen.⁶³⁽¹²⁾

Az elektronikus hatásokat elemezve az is megállapítható, hogy az imidazo[1,2-*b*]piridazin, imidazo[1,2-*a*]pirimidin és imidazo[1,2-*b*]pirazin gyűrűrendszerek (176, 253, 255) eltérő affinitása valószínűleg a 6-7-8 atomok körüli régió eltérő töltésviszonyaival értelmezhető.

Mindezeket az adatokat egybevetve szerkesztettük meg a vegyületcsoport farmakoforját, amelyet az 1.10. ábrán mutatunk be, ahol H^R , L^R és E^R a receptor H-kötés, lipofil és elektrofil kölcsönhatásban résztvevő helyeit, L a ligandum lipofil kötőhelyét, S és C szterikus, illetve elektrosztatikus kölcsönhatásra érzékeny területeket jelentenek. E farmakofort a 3-acilamino-6-alkoxi származékokra tovább finomítottuk.⁶³⁽¹²⁾

A modellek alkalmazása nemcsak további hatékony imidazo[1,2-*b*]piridazin származékok előállításához, hanem a centrális és perifériás benzodiazepin-receptorok szempontjából nagy szelektivitású ligandok előállításához is hozzásegítette a kutatócsoportunkat.¹⁶

1.18. táblázat. A 176, 213 vegyületek és a diazepam, valamint a CGS 9896 BzR ligandok farmakofór paraméterei (AM1 módszerrel).

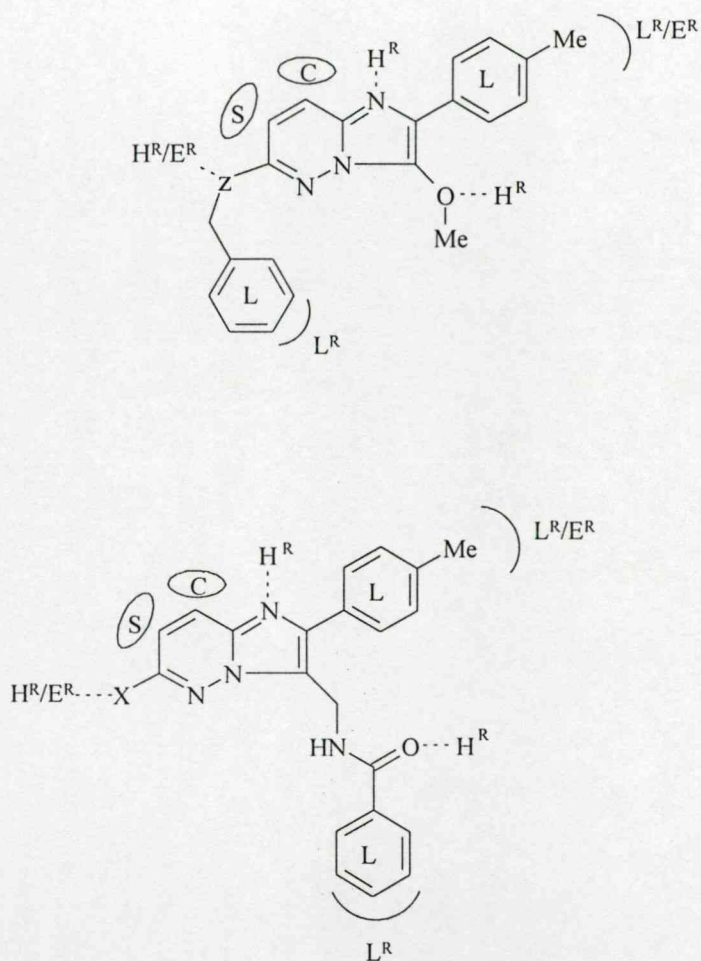
Vegyület	távolság ^a (Å)							
	ON ¹	L ₁ O	L ₁ N ¹	H ¹ H ²	L ₁ H ¹	L ₁ H ²	H ¹ P	H ² P
176	3,6	4,2	3,9	6,1	4,2	4,3	1,7	0,3
213	4,8	5,4	3,8	7,5	4,6	4,3	1,0	0,3
Diazepam	3,4	4,9	3,8	6,4	5,9	5,5	1,0	1,3
CGS 9896	3,5	4,0	3,7	6,3	4,1	4,1	0,9	0,1

^aH¹P és H²P a H-kötés donor helyek és a piridazingyűrű, illetve a benzolgyűrű síkja között.

1.19. táblázat. Néhány imidazo[1,2-*b*]piridazin jellemző geometriai adata.

Vegyület	távolság (Å)		szög (fok)	
	Ph ⁶ -Ph ²	Ph ³ -Ph ²	Ph ⁶ PdzPh ²	Ph ³ PdzPh ²
184	10,8	-	157	-
185	9,2	-	112	-
188	10,3	-	126	-
200	10,2	-	126	-
206	12,3	-	141	-
213	-	8,7	-	86
219 (rtg)	-	8,7	-	86
226	11,9	8,6	146	85
238	10,1	-	126	-
242	10,3	-	128	-

Ph-Ph a megfelelő centroidok távolsága, PhPdzPh a centroidok által képzett szög.



1.10. ábra. Imidazo[1,2-*b*]piridazinok BzR-modellje. H^R , E^R , L^R a receptor H-kötést, elektrosztatikus kölcsönhatást, illetve lipofil kölcsönhatást létesítő helyei; S és C a receptor szterikus és elektrosztatikus kölcsönhatásra érzékeny helyei. L a ligandum lipofil kölcsönhatásban résztvevő helye.

1.4. Antiaritmiás vegyületek

A Gyógyszerkutató Intézet kardiovaszkuláris gyógyszerkémiai és farmakológiai kutatásainak egyik erősségét hosszú időn át az antiaritmikumok kutatása jelentette. A 90-es évektől a Szegedi Egyetem Farmakológia Intézetével kialakult szoros együttműködés újabb lendületet adott anitartmiás munkáinknak, amelyek két területen bizonyultak különösen eredményesnek, az egyik egy piridazin származék, a másik egy fenoxialkilamin gyógyszerjelölthöz vezetett. E két terület farmakológiai és a vegyülettervezési munkái azonban egymással szorosan összefüggtek.

A szív különféle ritmuszavarainak kezelésére a 80-as évek végéig elsősorban a nátrium-csatorna gátló I. osztályú antiaritmiás vegyületeket alkalmazták. Kedvező megítélésükben azonban gyökeres változást hozott a CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) vizsgálat azt igazolva, hogy az Ic antiaritmiás szerek hirtelen szívhalál prevenciójára történő alkalmazásának komoly kockázatai vannak.⁶⁴ Ennek a kedvezőtlen eredménynek a hatására a gyógyszerterápiában jelentős változások mentek végbe. Előtérbe került a meglepően hatékony amiodaron amelynek alkalmazását némiképp beárnyékolta a vegyület több negatív tulajdonsága (extrakardiális mellékhatások). Az amiodaront ugyan sok tankönyv III. osztályú szernek tekinti, valójában mechanizmusa összetett, többek között Ib, III. és IV. típusú komponensekkel rendelkezik. Ebben az új helyzetben, a 80-as évek végén, elsősorban Varró és Rabloczky farmakológus kollégáink javaslatára a III. osztályú szerek felé fordult figyelmünk, amelyek a szív egyik kálium-csatornáját gátolják és ezáltal az akciós potenciál időtartamát és az effektív refrakter szakaszt megnyújtják. Kezdetől fogva nagy figyelmet szenteltünk egy 'gyorskinetikájú' Ib típusú nátrium-csatorna blokkoló komponens is megjelenítő vegyületeknek. E kombinációtól azt vártuk, hogy a III. osztály, akkor még csak elvi alapokon feltételezett potenciálisan aritmogén hatását, az amiodaron példája alapján, egy nátrium-csatorna gátló komponens kivédheti. Ezt hipotézist a 90-es évek közepén végzett klinikai vizsgálatok igazolták: a 'tisztá' III. osztályú szerek aritmiát indukáló hatása bebizonyosodott. A mai antiaritmiás gyógyszerkutatás – a kedvezőtlen kardiális mellékhatások kiküszöbölése érdekében – egyik irányzatában szintén a kombinációs, többtámadáspontú szerekre koncentrált. Összefoglaló közleményünkben mindezeket a törekvéseket is részletesen bemutatjuk és elemezzük.⁶⁵⁽¹⁴⁾

1.4.1. Piridazinon származékok: szintézis és farmakológia

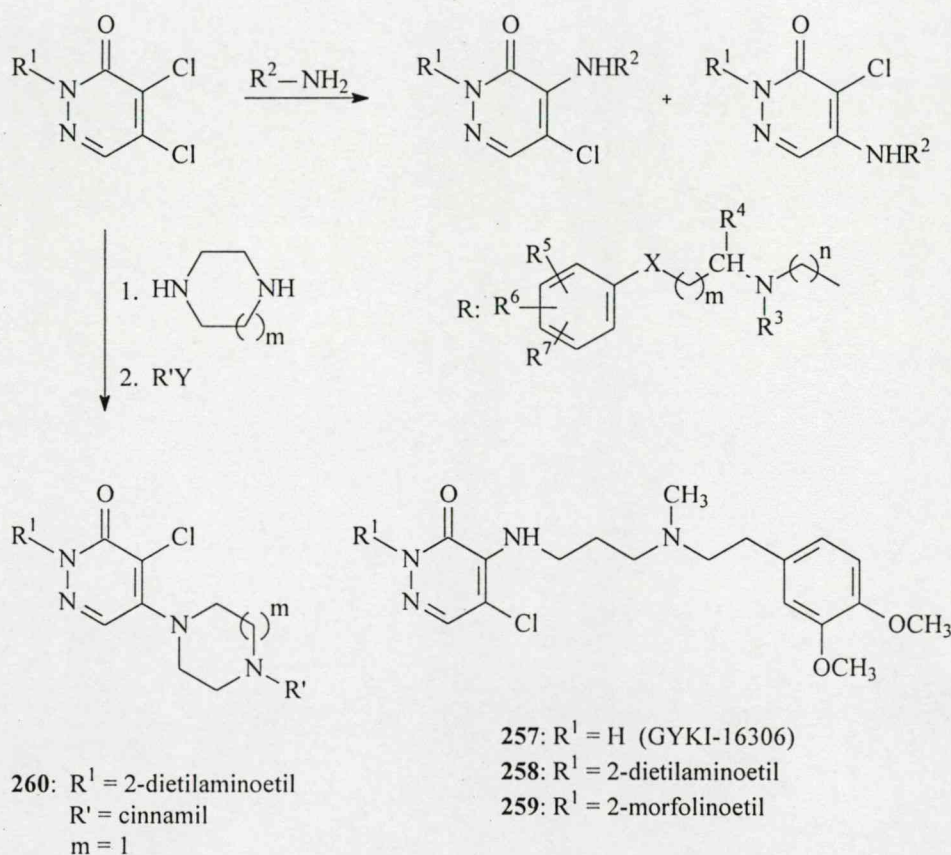
A több, mint egy évtizede indult munka kémiai kiindulópontjaként figyelembe vettük a III. és I. antiaritmiás osztályra jellemző szubsztituenseket, továbbá a spazmolitikum cinnamedrin (cinnamilefedrin) szerkezetét, miután az utóbbi vegyületnek, meglepő módon, elektrofiziológiai tulajdonságai hasonlóak az általunk várt elektrofiziológiai profilhoz. A három helyen is egyszerűen módosítható 4,5-diklór-3(2*H*)-piridazinonból, 2-szubsztitúcióval és klórjainak alkiléndiamino csoportokra cserélésével állítottunk elő új vegyületeket. A kezdeti kutatási szakaszban mind a 4-, mind az 5-regioizomereket vizsgálni kívántuk, ezért arra törekedtünk, hogy mindkét izomert lehetőleg egy reakció-edényben állítsuk elő. Oldószerként dioxánt vagy toluolt használtunk, mert az abban végzett reakcióból rendszerint mindkét regioizomer izolálható (1.21. reakcióvázlat).⁶⁶⁽²⁸⁾

A vegyületek farmakológiai vizsgálata *in vitro* intra- és extracelluláris elektrofiziológiai módszerekkel kezdődött. Az előző kísérlettel az akciós potenciál időtartamára, utóbbival az effektív refrakter szakaszra gyakorolt hatásról nyerhető információ. E két adatból a III. osztályú antiaritmiás hatás feltételét képező elektrofiziológiai profil igazolható. Vegyületeink többsége aktívnak bizonyult a vizsgálatokban, s néhányuk hatása a referensekét is meghaladta (257-260, 1.20. táblázat). A hatás-szerkezet összefüggések szempontjából érdekes az megfigyelés, hogy a piridazinon R¹ helyén egy 2-(*N,N*-dikilamino)etil-csoport, hidrogén vagy 4-(mezilamino)benzil-csoport előnyös; míg a 4- illetve

5-szubsztitutált származékokat összehasonlítva, a primer aminokkal kapott izomerek közül a 4-regioizomerek, a piperazinnal kapott regioizomerek közül viszont általában az 5-regioizomerek kedvezőbbek. A piridazin 4-helyzetű alkiléndiamino-csoportjának szubsztituenseként a 3,4-dimetoxifeniletíl-csoport, míg 5-helyzetű piperazincsoportjának szubsztituenseként a cinnamilesoport vált be különösen. Ezt követően tanulmányoztuk a vegyületek nátrium-csatornára gyakorolt hatását is: több molekula mutatott szignifikáns gátlást, ami az I. osztályú komponenst igazolja.

E vizsgálatok eredményét összegezve, a **257** (GYKI 16306, E-7229) piridazinon származék elektrofiziológiai adatait tartottuk a legkedvezőbbnek. E vegyület jelentős *in vivo* antiaritmiás hatással

1.21. reakcióvázlat.



is rendelkezik. Az EGIS Gyár szervezésében folytatott részletes farmakológiai hatásmechanizmus vizsgálata visszaigazolta a molekula III. osztályú kálium-csatorna gátló és I. típusú nátrium-csatorna gátló hatását, sőt feltárt egy szintén előnyös IV. osztályú hatáskomponenst is. Figyelemre méltó az is, hogy a GYKI 16306 nem okoz a tiszta III. osztályú szerekre jellemző aritmiát.⁶⁷ Preklinikai vizsgálatai az EGIS Gyógyszergyárban nem régiben kedvező eredménnyel zárultak, s várhatóan hamarosan megkezdődhet a vegyület klinikai kipróbálása is. Az EGIS kutatói egyébként előállítására egy elegáns regio szelektív szintézist is kidolgoztak.⁶⁸

1.20. táblázat. Piridazin származékok és a sotalol hatása az akciós potenciál időtartamra (APD) és az effektív refrakter szakaszra (ERP).^a

Vegyület	APD ₉₀ (ms)		időtartam növv. (%)	ERP (ms)	
	kezelés előtt	kezelés után		kezelés előtt	kezelés után
257	259,3±8,9	318,1±10,4 ^{xx}	22,7	116,0±6,7	152,0±3,7 ^{xx}
258	248,3±6,5	307,1±8,1 ^{xx}	23,7	107,0±7,6	136,0±14,0 ^x
259	246,4±8,1	318,7±13,4 ^{xx}	29,3	105,0±9,5	127,5±10,3 ^x
260	246,5±6,9	289,1±5,3 ^{xx}	17,3	104,8±13,2	135,0±11,1 ^{xx}
sotalol	272,8±4,3	320,0±8,5 ^{xx}	17,3	86,9±9,8	110,3±9,0 ^{xx}

^aA két vizsgálatban 5, illetve 10 mg/l koncentrációban. ^xp < 5%, ^{xx}p < 1%

1.4.2. Kettős támadáspontú antiaritmikumok

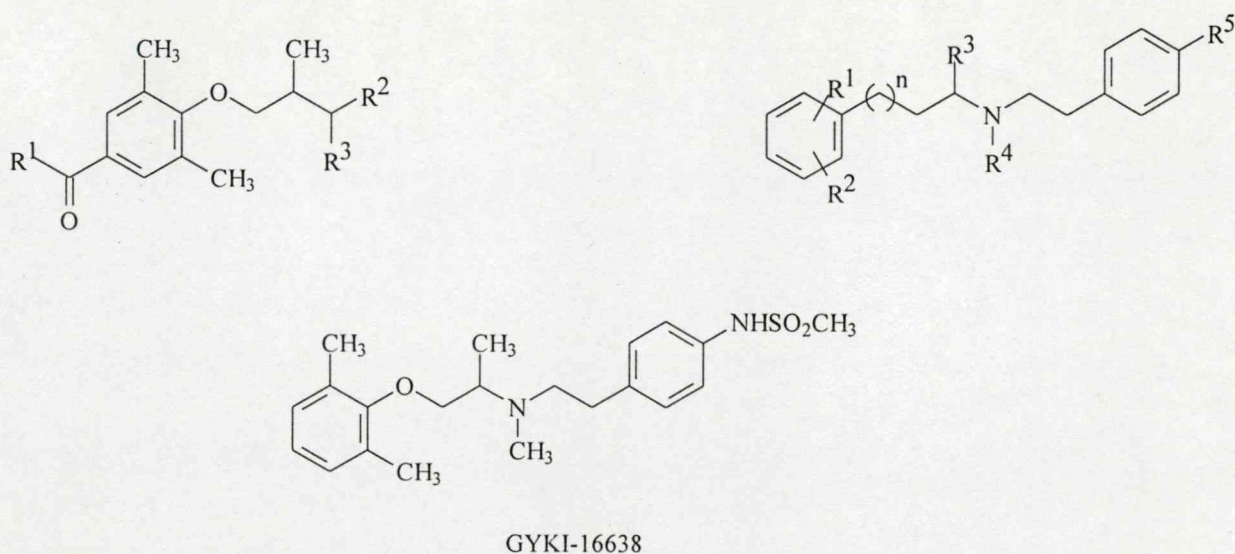
Antiaritmiás kutatásunk másik vonala a 90-es évek közepén két ágon indult el. Ekkor a SWORD ('Survival with oral d-sotalol') klinikai vizsgálatnak köszönhetően (a d-sotalol aritmogénnek bizonyult és ezáltal a kontrollhoz képest növelte a mortalitást),⁶⁹ a klinikusok körében a III. osztály iránti bizalom is megrendült. Az antiaritmiás gyógyszerkutatás egyre fogékonyabbá vált az új irányzatok iránt. A GYKI 16306 piridazin származék kedvező adatai minket is arra ösztönöztek, hogy folytassuk és tökéletesítsük a III. és Ib típusú hatásokat ötvöző kutatásainkat. A kémiai munkát új alapokról, piridazingyűrűt nem tartalmazó szerkezetekkel indítottuk, elkerülendő a GYKI 16306 vegyülettel való esetleges rokonságot és a szabadalmaztathatóság nehézségeit. Egyrészt molekula modellezési módszerek alkalmazásával terveztünk a két osztály farmakoforjait egyesítő molekulákat, másrészt az amiodaront tekintettük vezérvegyületnek. Az I. és III. osztályú antiaritmikumok körében 3D QSAR analíziseink szinte úttörő jellegűnek számítottak. Definiáltuk a III. osztályú kálium-csatorna gátlók farmakofor modelljét,⁵²⁽¹⁷⁾ majd az I. osztályú szerek esetében modelleztük a kinetikai időállandó szerkezettől való függését.^{70(23),71,72}

A III. osztály farmakofor modellezéséhez a dofetilidet (amely az egyik leghatékonyabb III. osztályú antiaritmiás szer) és analógjait, és néhány további azonos mechanizmussal ható vegyületet vontunk be a DISCO analízisbe. Metodikai szempontból az 1.3.1.1. fejezetben ismertetett módon jártunk el, és ezen az úton egy öt pontos farmakoforhoz jutottunk (l. ref. 52(17) 3. ábrája), amelynek működőképességét egy független vegyületkészlettel is igazoltuk. A modell megbízhatóságát az is alátámasztja, hogy a dofetilid modellünk szerinti és kristályos állapotában megfigyelt konformációja nagyon hasonló (l. ref 52(17) 5. ábrája).

Az Ia és Ic alosztályba tartozó antiaritmikumok nátrium-csatornáról történő leválási kinetikája jóval lassúbb, mint az Ib szereké (az első két típus kinetikai időállandója jóval nagyobb). Egy korábbi, kristályszerkezetek összehasonlításával végzett analízis arra utalt, hogy az Ia-c alosztályok csupán néhány geometriai jellemzőben különböznek egymástól.⁷³ Mi három független módszerrel (HQSAR, CoMFA és neurális hálózat) vizsgáltuk az időállandó szerkezettől való függését. A mindössze néhány éve kidolgozott hologram QSAR (HQSAR)⁷⁴ a molekula szerkezetét 2D leírókkal definiálja és azokat korreláltatja a biológiai hatással. A CoMFA módszer esetében az 5-HT_{1A}-receptor ligandokon bemutatott eljárást követtük. Az e módszerektől alapvetően különböző neurális hálózattal is modelleztük. Mindegyik modell megbízhatóságát statisztikai módszerekkel és teszt-vegyületekkel ellenőriztük, és teljesítőképességüket összehasonlítottuk. Az időállandó becslése szempontjából a legjobb eredményeket a CoMFA módszer és a neurális hálózat szolgáltatta; a HQSAR módszer szerényebb előrejelző képességét gyorsasága azonban némileg ellensúlyozza.⁷⁰⁽²³⁾

Ezt követően, a III. és Ib osztályú farmakofor elemeket különféle módon összeépítettük egy molekulába, olyan módon, hogy az így képzett szerkezetek mindkét farmakofort legalább részben kielégítsék. Az első vegyületkört képviselő *N*-(fenoxialkil)-*N*-(fenilalkil)aminok⁷⁵ ezen az úton születtek. A másik vegyületcsaládban az amiodaron furángyűrűjének formális felnyitásával és jódatomjainak metilcsoportra vagy klóratomra történő cseréjével (4-benzoilfenoxi)alkilamin származékokat állítottunk elő.⁷⁶⁽²²⁾

Vizsgálataink kimutatták, hogy mindkét sorozatból több vegyület rendelkezik a kívánt két hatáskomponenssel és *in vivo* antiaritmiás hatással. Preklinikai fejlesztésre a **261** (GYKI 16638) vegyületet választottuk ki és azt ígéretes gyógyszerjelöltnek tartjuk, a vegyületet a Gyógyszerkutató Intézet fejleszti. (1.11. ábra).⁷⁷



1.11. ábra Kettős támadáspontú antiaritmiás vegyületek.

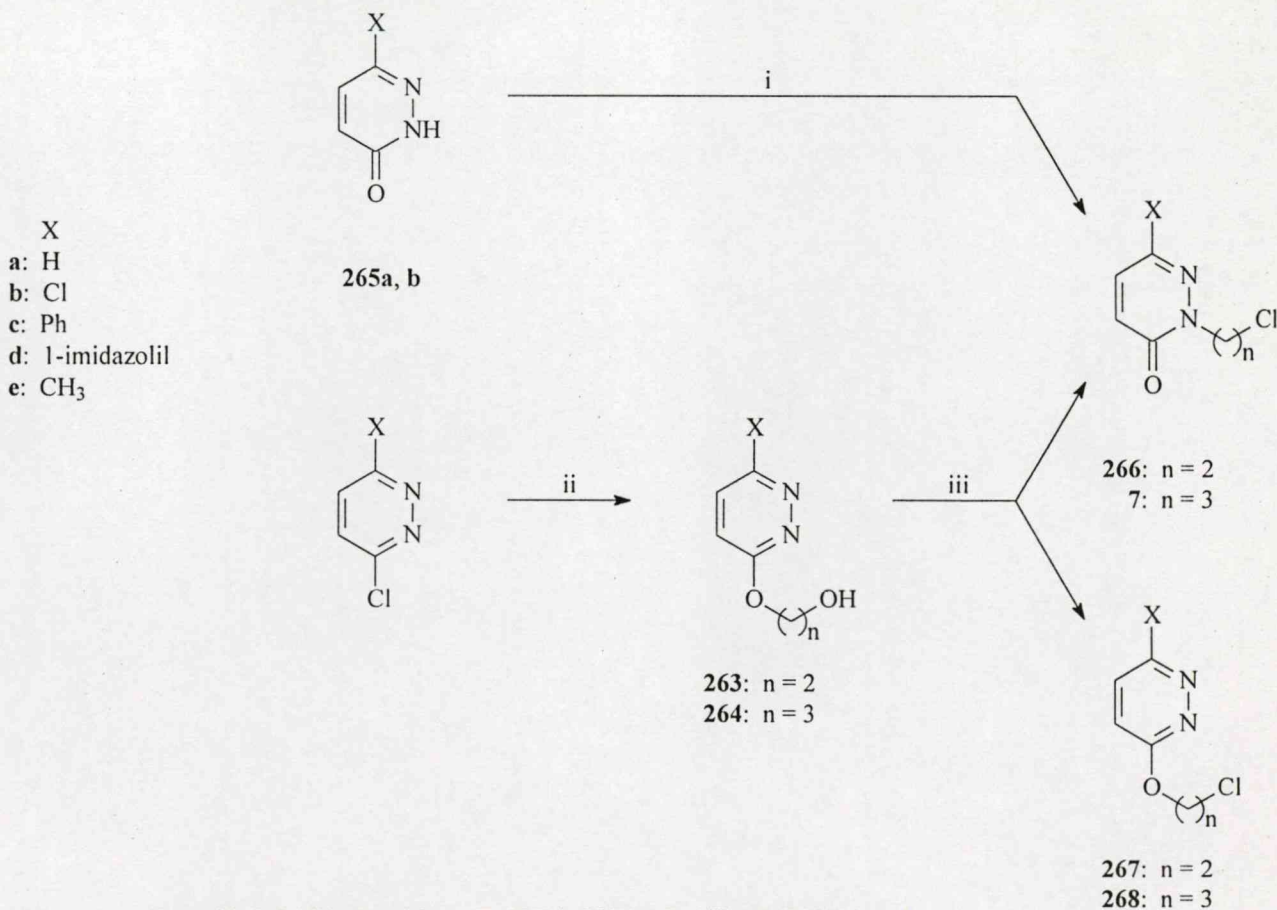
2. Piridazin-kémiai eredmények

A gyógyszerkémiai feladatokból gyakran adódtak kémiai mechanizmus-vizsgálatok és új piridazin származékok előállítása érdekében végzett szintetikus kémiai munkák. Ezzel kapcsolatosan elért, érdekesebbeknek tartott eredményeinket három fejezetben foglaltam össze.

2.1. Alkoxipiridazinok átrendeződési reakciója

Az α -adrenoceptor blokkoló 2-aminoalkil-3(2*H*)-piridazinon vegyületcsalád (1.1. fejezet) egyik előállítási módszere szerint a 7 2-klóralkil-3(2*H*)-piridazinon származékokkal alkileztük a megfelelő aminokat (1.1. reakcióvázlat **B** szintézisút). A 7 típusú kiindulási vegyületekhez előnyösen két úton juthatunk: közvetlen *N*-alkilezéssel ('passanger' haloalkilezés) vagy (3-piridaziniloxi)alkanolok átrendeződési reakciójával.⁷⁸⁽¹⁾ Ez utóbbi reakció eredményét először némi meglepetéssel fogadtuk, bár ez az átrendeződési típus nem precedens nélküli. Az eltérő reakciókörülmények között és eltérő szerkezetű vegyületekkel megfigyelt, részleteiben nem is vizsgált példákat^{79,80} nem tartottuk elegendőnek saját reakciónk mechanizmusának értelmezéséhez. Ezért a reakció mechanizmusát s egyszersmind kiterjeszthetőségét további kísérletekkel tanulmányoztuk (2.1. reakcióvázlat).

2.1. reakcióvázlat.

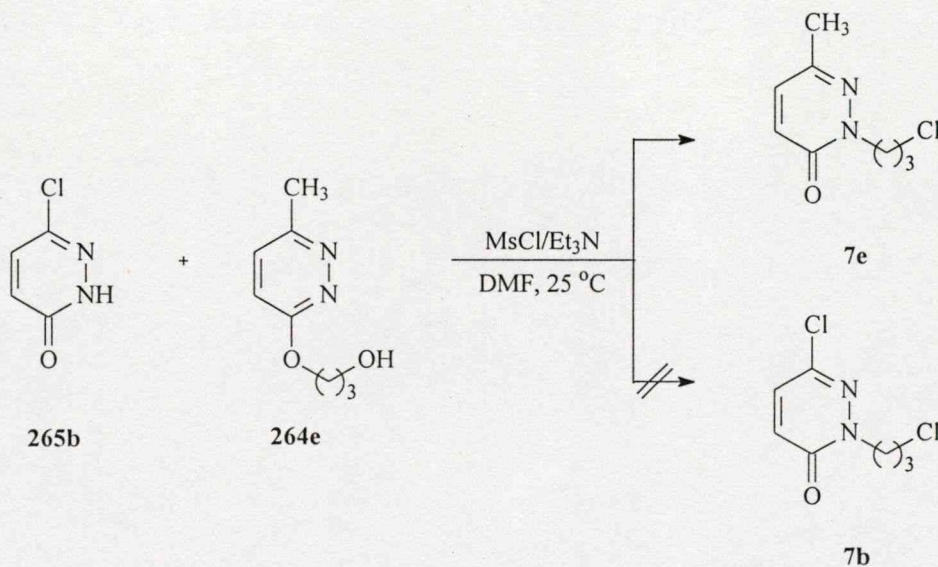


(i): A módszer: 1. etilénoxid, 2. SOCl₂; B módszer: Br(CH₂)₃Cl/TBAB; (ii): NaO(CH₂)_nOH, HO(CH₂)_nOH, 100°C; (iii): SOCl₂/CHCl₃, 62 °C (vagy MsCl/Et₃N, DMF).

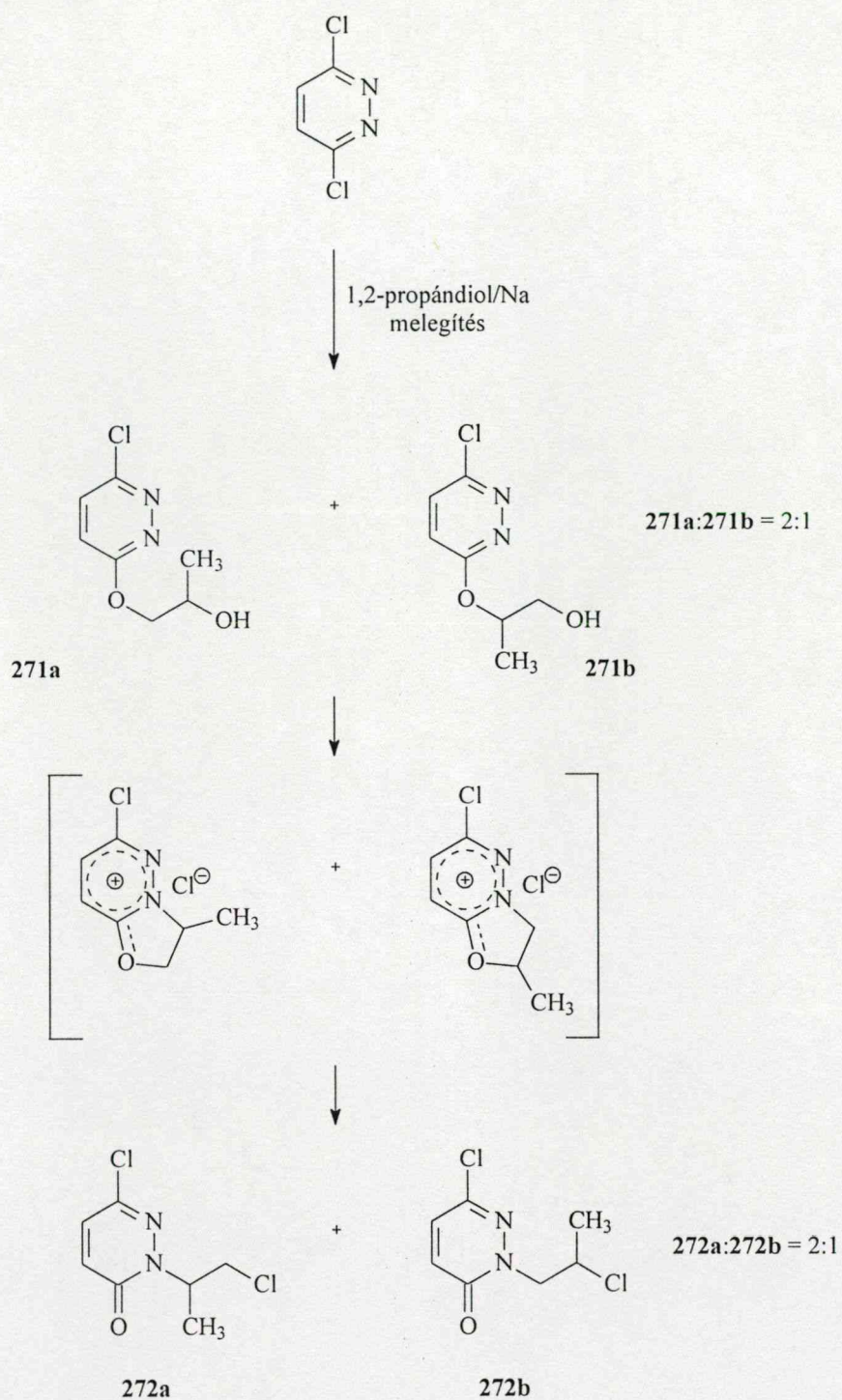
Előállítottuk a **263** és **264** hidroxialkoxipiridazin származékokat, majd azokat tionil-kloriddal, illetve mezil-kloriddal kezeltük. A **263b-d** és a **264b,e** vegyületekből a **266**, illetve **7 N**- (klóralkil)piridazinonokat kaptuk; **264c** és **264d** vegyületekből a főtermékek szintén *N*-klórpropil származékok (**7**), de a **268c,d** klórpropoxi származékok jelenléte is kimutatható. Ettől eltérő eredmények születtek a 6-H **263a** és **264a** (hidroxialkoxi)piridazinokból: a főtermék a megfelelő **267a**, illetve **268a** (klóralkoxi)piridazin hidroklorid sója. Összehasonlításként néhány *N*-alkilpiridazinont a **265** piridazinonok alkilezésével is előállítottunk.

Az *O,N*-alkil átrendeződés mechanizmusaként intramolekuláris reakcióutat lehet feltételezni. E szerint közbülső termékként a piridazin-nitrogén és az oldallánc eredetileg hidroxilcsoportot viselő szénatomja közötti kötés létesülésével egy oxazolinium-, illetve oxazínium származék képződik, amelyből a kloridanion támadásával induló gyűrűnyílási reakció vezet az *N*-klóralkil termékhez. A reakció inter-, illetve intramolekuláris jellegét két független kísérlettel tanulmányoztuk. Keresztezett kísérletben a 6-klór-3(2*H*)-piridazinont (**265b**) és a (6-metil-3-piridaziniloxi)propanolt (**264e**) tartalmazó reakcióelegyet mezil-kloriddal kezeltük, a reakcióelegyen csupán a **7e** vegyületet tudtuk detektálni és az elegyből izolálni (2.2. reakcióvázlat). Egy másik kísérletben a **271a** és **271b** (6-klór-3-piridaziniloxi)etanol 1- és 2-metil származékait tartalmazó 2:1 keverékből indultunk ki, s termékként a **272a** és **272b** vegyületek 2:1 keverékét kaptuk (2.3. reakcióvázlat). Mindkét eredmény az intramolekuláris reakcióutat valószínűsíti. A reakciót ^1H nmr spektroszkópiával is követtük és a feltételezett biciklusos intermediert ki is tudtuk mutatni (2.4. reakcióvázlat). Mindezek alapján a hidroxialkoxipiridazinok mezil-kloriddal vagy tionil-kloriddal végbemenő, *N*- és/vagy *O*-klóralkilpiridazin származékot eredményező reakciójára a 2.5. reakcióvázlaton bemutatott mechanizmust javasoltuk.⁷⁸⁽¹⁾

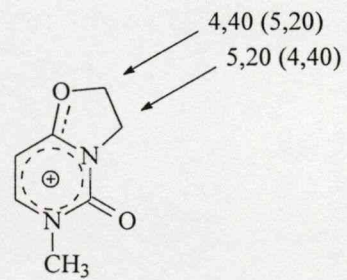
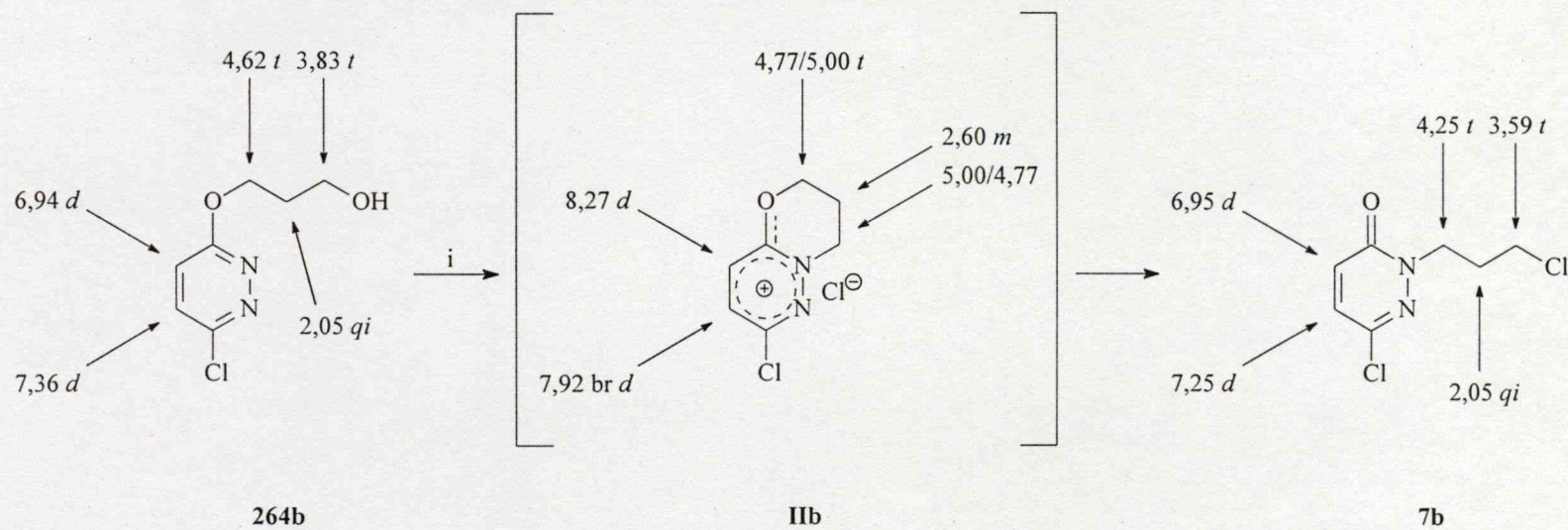
2.2. reakcióvázlat.



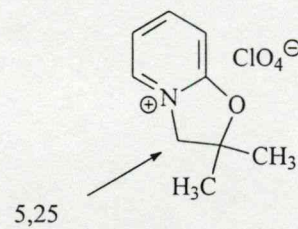
2.3. reakcióvázlat.



2.4. reakcióvázlat.

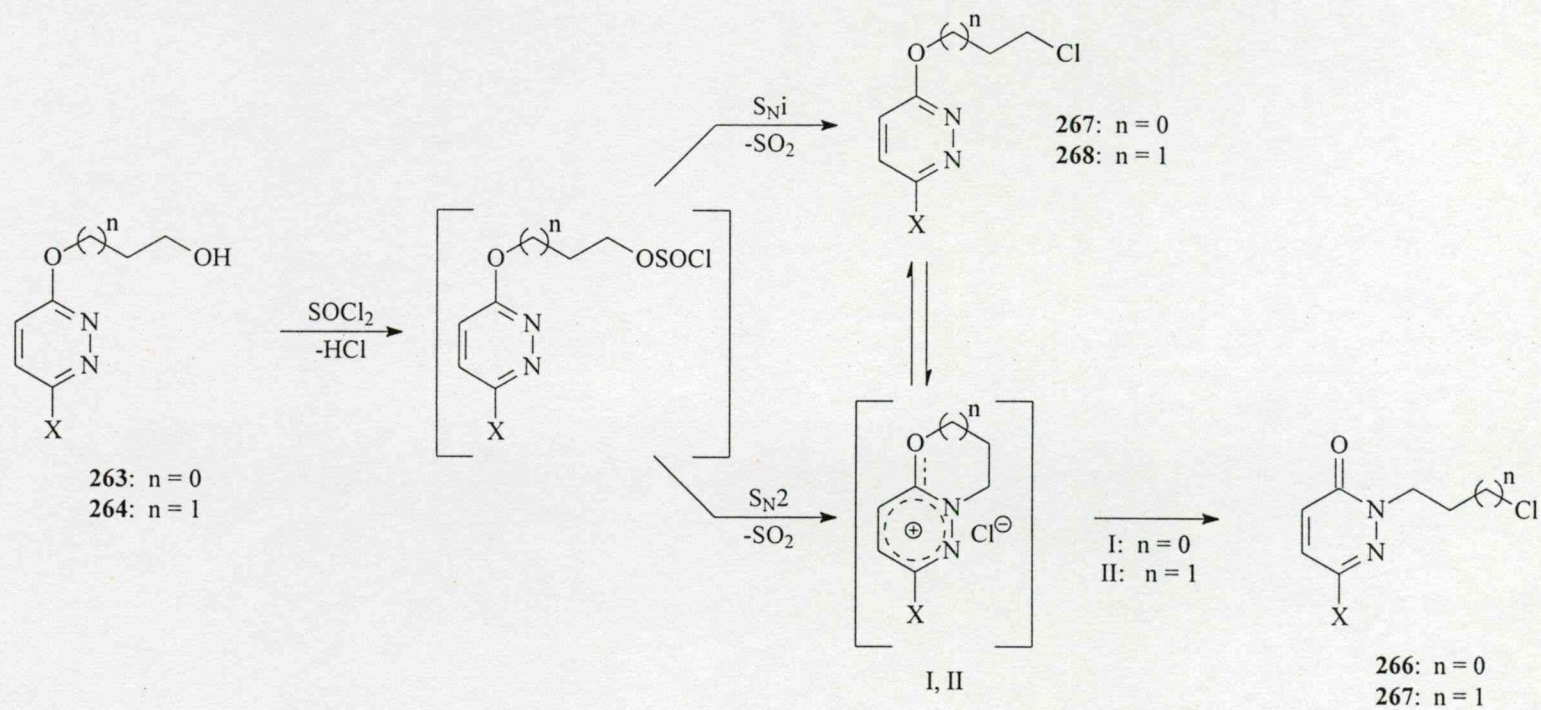


269



270

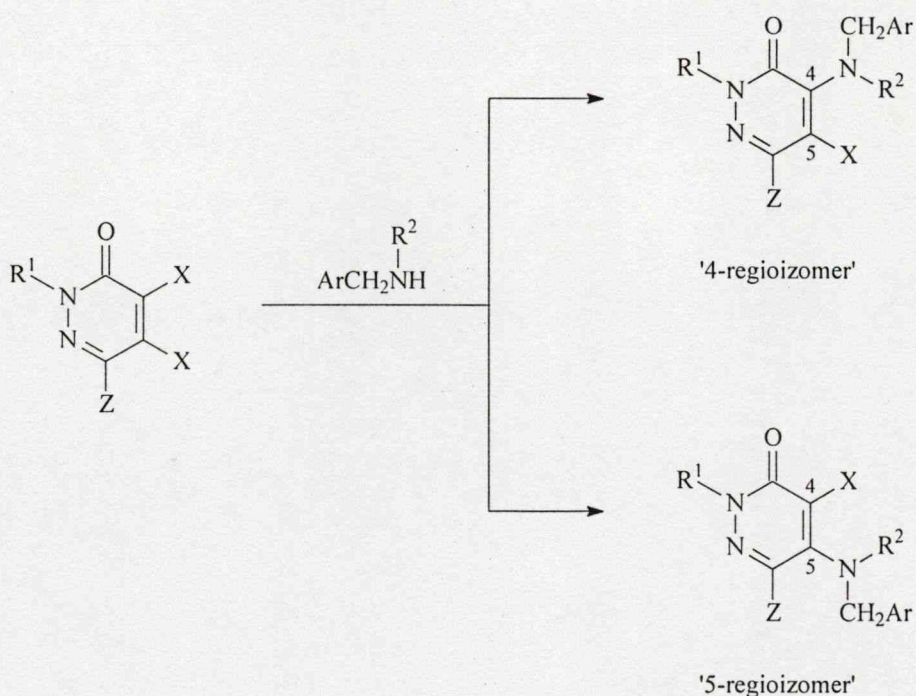
2.5. reakcióvázlat.



2.2. 4,5-Diklór-3(2*H*)-piridazinonok nukleofil szubsztitúciós reakciójának regiokémiája

Az utóbbi évtizedben végzett gyógyszerkémiiai és szintetikus kémiai munkáink jelentős része a 4,5-diklór-3(2*H*)-piridazinonokhoz kapcsolódik. E vegyületek nukleofil szubsztitúciós reakciói révén a piridazinongyűrű 4- és/vagy 5-helyzetébe vihető be szubsztituens, és az így kapott vegyületek mint monociklusos piridazinok önmaguk (l. például antiaritmikumok) vagy mint kiindulási anyagok (l. nootróp piridazinotiazepinek; 5-HT_{1A}-receptor ligandok) érdekesek. A regiokémiát befolyásoló tényezők ismerete ezért nemcsak elméleti, hanem gyakorlati szempontból is fontos. A nitrogén-heterociklusok körében a halogének nukleofil szubsztitúciós reakciói esetében általában alkalmazható tapasztalati irányítási szabály alapján mind a C-5, mind a C-4 atomok fokozott reaktivitására lehet számítani: a C-5 helyzet nagyobb reaktivitását a karbonilcsoport (laktám-szerkezet), míg a C-4 helyzet szokásosnál nagyobb reaktivitását a hozzá képest γ -helyzetű nitrogénatom okozhatja. Korábbi kísérleti munkák igazolják, hogy mindkét reakció végbemehet. A kísérletek arra is utaltak, hogy a reakcióközeg polaritása jelentősen befolyásolhatja a regiokémiát. Általában az 5-regioizomer képződik túlsúlyban poláris közegben, a 4-regioizomer szempontjából viszont az apoláris közeg a kedvező. Ezt a megfigyelést CNDO/2 és MNDO töltésadatok alapján próbálták meg értelmezni: a nukleofil a pozitívabb C-5 helyzetet preferálja (l. összefoglaló közleményünk, ref 14(27)). Az oldószerhatás csupán ezeknek az adatoknak az alapján viszont nem magyarázható. Mi magunk is tanulmányoztuk a reakció regiokémiáját: gyógyszerkémiiai munkáinkhoz kapcsolódóan modell-reakcióként a 4,5-diklór-3(2*H*)-piridazinonok benzil-aminokkal végbemenő nukleofil szubsztitúciós reakciójának kinetikáját és vizsgáltuk és számításokat végeztünk.⁸¹⁽⁵⁾

2.6. reakcióvázlat.



a:	R ¹ = CH ₃	X = Cl	Z = H
b:	R ¹ = CH ₃	X = Cl	Z = NO ₂
c:	R ¹ = CH ₃	X = Br	Z = H
d:	R ¹ = CH ₃	X = Cl	Z = H

Ar = C ₆ H ₅	R ² = H
Ar = 4-ClC ₆ H ₄	R ² = H
Ar = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄	R ² = H
Ar = C ₆ H ₅	R ² = CH ₃

Kísérleti eredmények

A piridazinon 2- és 6-helyzetű szubsztituensét, a távozó csoportot és a nukleofil elektronikus és szterikus tulajdonságait és az oldószert szisztematikusan változtatva (2.6. reakcióvázlat), a nyers reakcióelegyek ^1H nmr analízisével meghatároztuk a konverziót és termékarányt (2.1. táblázat) (a reakciók ilyen körülmények között gyakorlatilag irreverzibilisek, következésképp a termékarány a reakció során állandó). Az eredmények az alábbiakban foglalhatók össze.

2.1. táblázat. Piridazinon származékok reakciója benzil-aminokkal 77 °C-on: termékarány.

sorsz.	reakció	molarány amin/pdzon	oldószer	r.idő (h)	konverzió	term.arány (5/4)
1	a+C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	3.5	etanol	3	0.4	3.1
2		3	toluol ^a	9	0.3	0.1
3		5	toluol ^a	9	0.5	0.1
4		7	toluol ^a	9	0.6	0.1
5	a+4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	3.5	etanol	3	0.3	4.2
6	a+4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	3.5	etanol	3	0.6	3.5
7		3.5	etanol	12	0.9	3.5
8	a+C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃	3.5	etanol	3	0.4	7.0
9	b+C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	3	etanol	3	1.0	2.9
10		3	toluol	3	1.0	1.7
11	c+C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	3.5	etanol	3	0.6	3.7
12		7	toluol	6.5	0.5	0.15
13	d+C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	3.5	etanol	3	0.8	>10
14		3.5	toluol	12	0.2	0.25

^a 98 °C-on

i) Toluolban mind az 5-, mind a 4-klór szubsztitúciójának sebessége jelentősen, de a 4-szubsztitúció sebessége szignifikánsan kevésbé csökken az etanolban megfigyelthez képest. Ez arra utal, hogy mindkét reakció átmeneti állapota a kiindulási állapotnál polárisabb.

ii) A 2-helyzetű fenilcsoport jelenlétében a metil-szubsztituált származékhoz képest több 5-izomer képződik mindkét oldószerben.

iii) A benzil-amin *N*-metil szubsztitúciója jelentősen növeli az 5/4-izomerarányt, míg fenilcsoportjának szubsztituensei azt alig befolyásolják, arra utalva, hogy szterikus hatásra a piridazin-4-helyzet szubsztitúciója az érzékenyebb.

iv) A piridazin távozó csoportjaként a klór- vs. bróm-csere a reakciósebességben nem okoz jelentős változást, így a nukleofil támadása lehet a reakció sebesség meghatározó lépése.

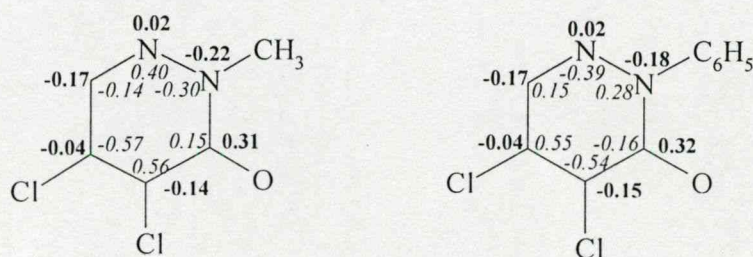
A 4,5-diklór-2-metil-3(2*H*)-piridazinon és benzil-amin reakciójának ^1H nmr spektroszkópiával monitorozott kinetikai analízisét végeztük el d_6 -etanolban és d_8 -toluolban. A kinetikai (és statisztikai) paramétereket a SimoSolv kinetikai programmal (Mitchell and Gautier Ass. Inc., Concord Massachusetts 01742, 1990) számoltuk. Ezekből az adatokból megállapítható, hogy a reakció másodrendű kinetika és minden valószínűség szerint a viniles nukleofil szubsztitúció szokásos addíciós-eliminációs mechanizmusa⁸² szerint játszódik le. Az etanol- d_6 oldószerben kapott aktiválási paramétereket a 2.2. táblázatban ismertetem. A két regioizomer aktiválási paramétereinek különbségéből megállapítható, hogy az aktiválási entalpia szempontjából az 5-klór, az aktiválási entrópia oldaláról a 4-klór szubsztitúciója a preferáltabb.

Kvantumkémiai számításokat is végeztünk. AM1 szemiempirikus módszerrel meghatároztuk a kiindulási vegyületek atomi töltés- és releváns molekulapálya adatait (2.1. ábra és 2.3. táblázat). A diklórpipridazin 4- és 5-helyzetében kapott töltések magyarázhatják az 5-helyzet poláris közegben meg-

2.2. táblázat. A 4,5-diklór-2-metil-3(2*H*)-piridazinon és benzil-amin reakciójának aktiválási paraméterei etanol-*d*₆ oldószerben.

Vegyület	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (cal/mol fok)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
4-izomer	16,56±0,54	-31,7±1,6	27,4
5-izomer	13,44±0,25	-38,4±0,7	26,6

figyelt nagyobb reaktivitását, de ennek alapján nem érthető a toluolban mért izomerarány. A teljes reakcióút egyszerűsített modellezésével (reakciókoordinátaként a benzil-amin nitrogénatomja és a piridazin C-5, illetve C-4 atomja közötti távolságot vettük, l. ref 81(5) 2. ábrája) erre a kísérleti tapasztalatra is elfogadható magyarázat adható.



ΔH^f (kcal/mol)	13,2	49,8
LUMO (eV)	-1,04	-1,13
HOMO (eV)	-9,56	-9,28
μ (D)	2,37	2,20

2.1.ábra. 4,5-Diklórpiridazinok képződéshője, pálya-energiája és dipólusmomentuma. A képletre írt számok töltésadatok (vastag), illetve LUMO *p_z* koefficiensek (dőlt) (AM1 módszer).

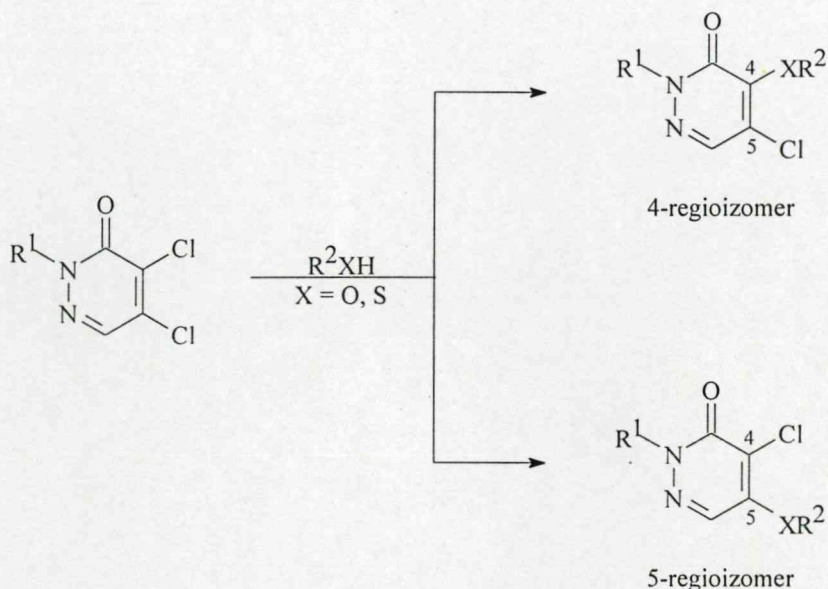
A számítással meghatározott T-I és T-II (4-, illetve 5-regioizomer) átmeneti állapotok (képződési hőjük: 59,3, illetve 57,3 kcal/mol) dipólus momentuma alapján (5,13, illetve 7,59 D), T-II szolvatációs igénye nagyobb, és ez a hozzá vezető reakcióút aktiválási entrópiájában negatív irányú változást okoz. Ugyanakkor, a polárisabb T-II jobban stabilizálódik poláris oldószerben, így az 5-izomer aktiválási entalpiája poláris közegben nagyobb mértékben csökken. E két hatás eredője szerint alakul ki az aktuális izomerarány.

2.3. táblázat. Benzil-aminok nitrogén töltése (Q), nitrogén *p_z* pályakoefficiense az 'effektív' HOMO pályán, pálya-energia értékek (E) és képződéshő adatok (ΔH^f) (AM1 módszerrel).

Vegyület	Q (au)	c	E ₁ (eV) eHOMO	LUMO	ΔH^f kcal/mol
C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	-0.35	0.26	-9.81	0.46	19.8
4-ClC ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	-0.35	-0.23	-9.96	0.09	12.1
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	-0.35	-0.22	-9.78	0.46	-18.6
C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃	-0.30	-0.10	-9.46	0.52	22.3

A 4,5-diklórpíridazinon származékok regiokémiájával kapcsolatban még mások által publikált érdekes, de rendszerint nem értelmezett preparatív megfigyelések is megemlíthetők.⁴⁽²⁷⁾ Lyga azt tapasztalta, hogy nátrium-alkoholátokkal apoláris közegben csak a 4-, poláris közegben csak az 5-regioizomer képződik (2.7. reakcióvázlat), amit a már említett töltésadatokkal értelmezett.

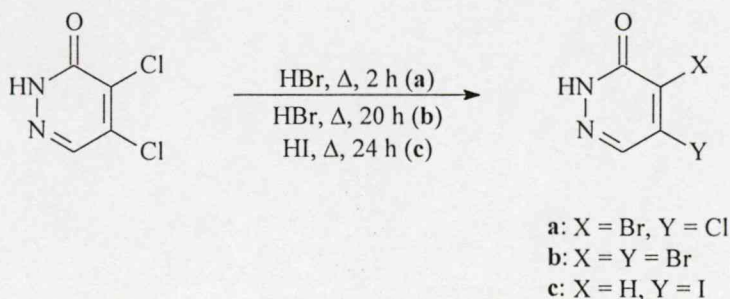
2.7. reakcióvázlat.



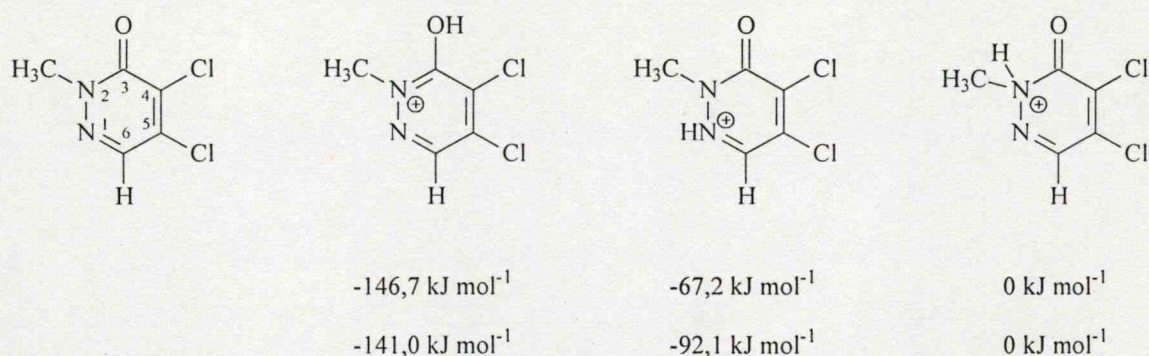
Oldószer: apoláris (4-regioizomer)
poláris (5-regioizomer)

Szerintünk ennek magyarázata inkább az lehet, hogy az apoláris közegben a 4-regioizomer átmeneti állapotát a nátriumion, a karbonil-oxigén és a 4-helyzetbe belépő nukleofil közötti elektrosztatikus kölcsönhatás jelentősen stabilizálhatja; poláris közegben viszont az oldószerrel való solvatáció miatt erre szinte nincs is mód, ezért az utóbbi közegben az elektronikus tényezők irányítják a regiokémiát és az 5-regioizomer képződik. Egy másik érdekes kísérleti tapasztalat japán kutatókhoz fűződik.⁴⁽²⁷⁾ A klór-bróm szubsztitúciót tanulmányozva, azt találták, hogy a 4,5-diklór-2-metil-3(2H)-piridazinonból tömény hidrogén-bromiddal, a poláris közeg ellenére először 4-brom-5-klórpíridazinon képződik, ami kívánt esetben el is különíthető; a reakcióelegy további hevítésével végbemegy az 5-klór cseréje is és a termék a 4,5-dibrómpíridazinon (2.8. reakcióvázlat).

2.8. reakcióvázlat.



Az első lépés váratlan eredményét a piridazingyűrű N-1 protonálódásával, és ezáltal a C-4 helyzet elektrofilitásának fokozódásával értelmezték. Mi ezt a magyarázatot vitathatónak gondoltuk, mert feltételezésünk szerint a 4,5-diklór-2-metil-3(2*H*)-piridazinon nem a nitrogénen, hanem az oxigénen protonálódik (természetesen ez szintén magyarázhatja a 4-klór könnyebb szubsztitúcióját). A protonálás regiokémiáját ezért magunk is vizsgáltuk.⁸³⁽¹⁰⁾ A három lehetséges *O*-, *N*-1, *N*-2 protonált forma stabilitását kvantumkémiai számításokkal kívántuk összehasonlítani. Az ismert módszereket áttekintve, kiderült azonban, hogy számszerűségében is megbízható protonaffinitási adatok nyerésére csak a nagy számítógép teljesítményt igénylő magas szintű *ab initio* módszerek jöhetnek számításba. A gyógyszerkémiai szokásos méretű heterociklusok esetében ez a módszer azonban rutinszerűen aligha alkalmazható. Ezért alternatív módszerként a sűrűségfüggő elmélet (DFT) felé fordult figyelmünk. A DFT molekuláris tulajdonságok számításában tapasztalt hatékonyságáról az első publikációk a 90-es évek elején jelentek meg,⁸⁴ ennek alapján indokoltnak gondoltuk a módszer heterociklusok területén történő kipróbálását, amelyre akkori munkahelyemen, a Kyotói Egyetemen rendelkezésre álltak a feltételek. A protonaffinitás egyébként is fontos paraméternek tekinthető a biológiai hatás szempontjából, így heterociklusok protonaffinitását és emellett néhány egyéb molekuláris tulajdonságukat is számoltuk. Azt találtuk, hogy a DFT különféle módszerei kiválóan alkalmasak a paraméterek leírására.⁸⁵⁽⁸⁾ Ezt követően a 4,5-diklór-2-metil-3(2*H*)-piridazinon protonálására vonatkozó DFT (DFT/LDF+BP) és *ab initio* (HF/6-31G**) számításokat is elvégeztük, és ezek egybehangzóan az általunk várt *O*-protonálást valószínűsítették: a három lehetséges protonált forma relatív stabilitását a 2.2. ábrán mutatom be.



2.2. ábra. 4,5-Diklór-2-metil-3(2*H*)-piridazinon protonált formái és relatív stabilitásuk (az első, illetve a második számsor HF/6-31G^{**}, illetve LDF+BP).

Kísérleti adataink ugyancsak az *O*-protonálást támasztották alá: a protonálás előtt és után mért ¹³C nmr relaxációs idők szerint a C-3 és C-4 szénatomok relaxációs ideje változott meg a legjelentősebben jelül a szomszédos, oxigénatomon történt protonálódásnak.⁸³⁽¹⁰⁾ A nukleofil halogéncserével és a regiokémiával is összefüggő, általunk tapasztalt szintén meglepő preparatív eredményt szolgáltatott a 4,5-diklór-2-metil-3(2*H*)-piridazinon és tömény hidrogén-jodid reakciója. A hidrogén-bromiddal végzett reakciókhoz hasonló körülmények között a bróm származékoktól eltérő típusú termékek képződnek: rövid idő után a termék nem egységes, 24 óra forralás után pedig az egyetlen izolálható termék (50%) az 5-jód-2-metil-3(2*H*)-piridazinon (2.8. reakcióvázlat).

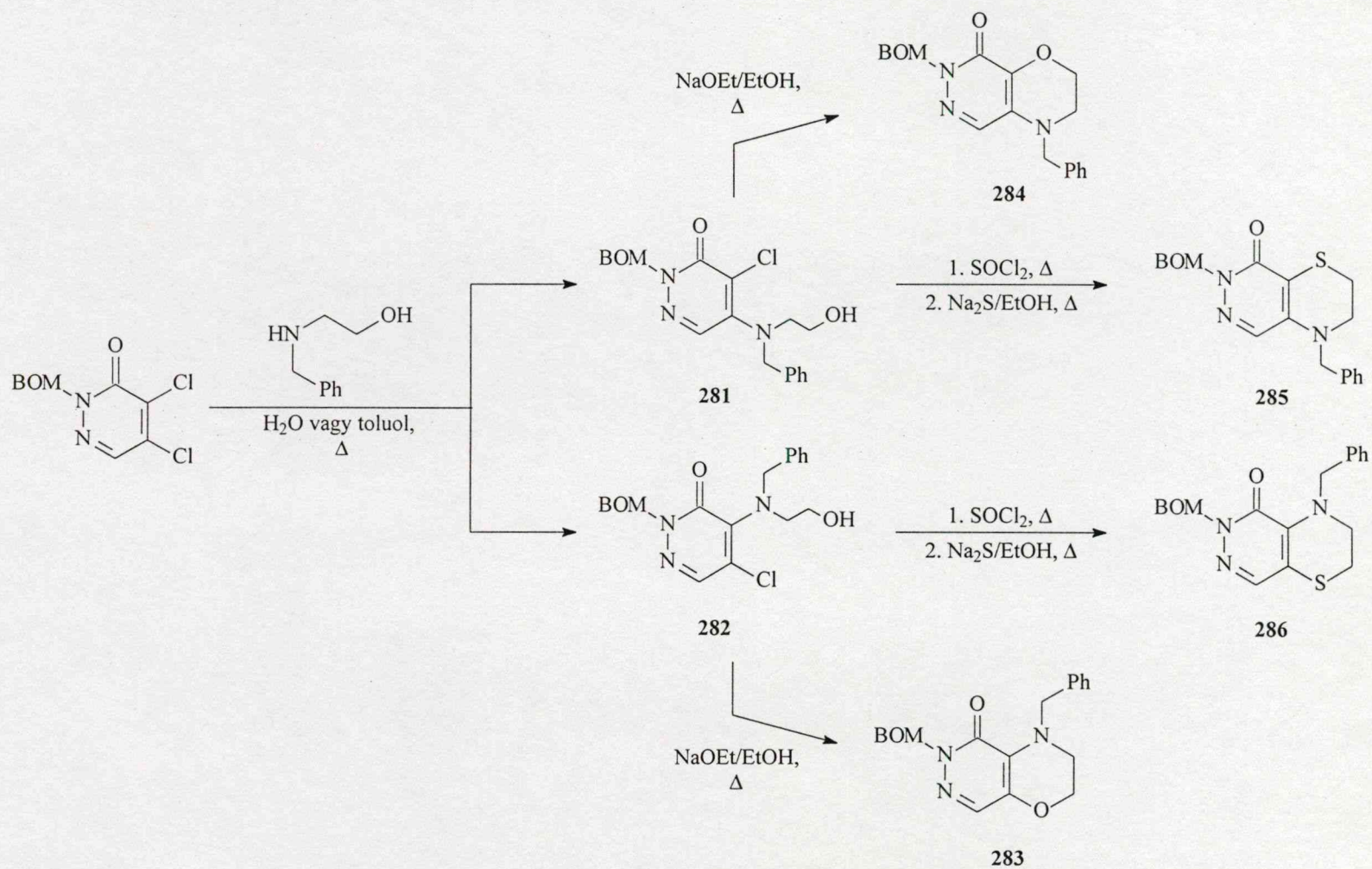
Összességében, e munkáink mind gyakorlati, mind elméleti eredményeiket tekintve, jól hasznosíthatók diklórpiridazinonok nukleofil reakcióinak kivitelzéséhez.

2.3. Laktám- és amino-védőcsoportok piridazino-gyűrűrendszerek szintézisében

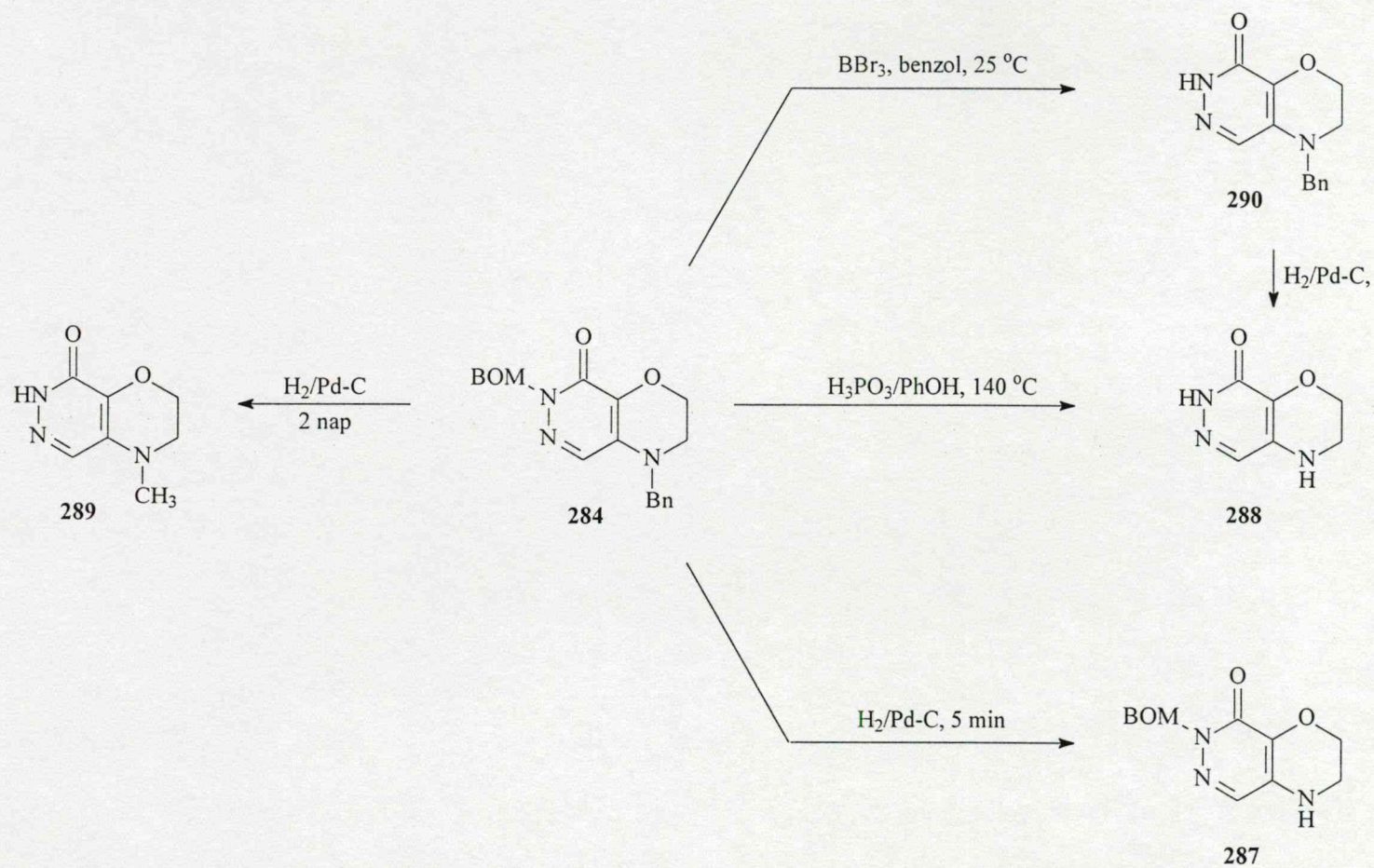
Piridazino[4,5]-anellált gyűrűrendszerek szintézisének kulcslépését képező intramolekuláris szubsztitúciós reakció a piridazin 6-helyzetében hidrogént tartalmazó vegyületcsoportban laktám-*N*- és amino-*N*-szubsztituensek nélkül nem vagy csak gyenge hozammal megy végbe.⁴⁽²⁷⁾ Ezért e helyzetek gazdaságos, gyűrűzárás utáni funkcionálizálásához a gyűrűzárás által tolerált és azután akár szelektíven is eltávolítható védőcsoportokra van szükség.

A piridazinon-nitrogén védőcsoportjaként a benziloximetil (BOM)-csoportot, az amino-nitrogén védőcsoportjaként a benzilcsoportot választottuk. A védőcsoportok beépítését és eltávolítását a **283**-**286** piridazino[4,5-*b*]oxazin és piridazino[4,5-*b*]tiazin származékokon dolgoztuk ki (2.9., illetve 2.10. reakcióvázlat),⁴³⁽⁴⁾ majd a módszert rokon rendszerekre is kiterjesztettük (1.10. reakcióvázlat). A védett biciklusokat 2-benziloximetil-4,5-diklór-3(2*H*)-piridazinonból és *N*-benzilaminoetanolból kiindulva nehézség nélkül állítottuk elő. A **284** 4-benzil-7-(benziloximetil)piridazinoxazin modellvegyület benzil- és benziloximetil-csoportjának eltávolítását egy reakció-edényben és szelektíven is megoldottuk, ennek megfelelően a **288**, **290**, illetve **287** vegyületeket kaptuk termékként. Foszforsavban fenol jelenlétében mindkét védőcsoport lehasad. Bróm-tribromiddal szelektíven a benziloximetil-csoport, katalitikus hidrogénezéssel szelektíven a benzilcsoport távozik. A katalitikus hidrogénezésben a termék típusa azonban függ a sztöchiometriai viszonyoktól és a reakcióidőtől is: 1 mól (vagy kevesebb hidrogén) alkalmazásával és a reakcióelegy gyors feldolgozásával a **287** 7-BOM származék gyenge hozammal izolálható, míg 2 mól hidrogénnel és a reakcióelegy állás nélküli feldolgozásával **288** különíthető el, vagyis mindkét védőcsoport lehasad. Ha az utóbbi hidrogénezést hosszabb ideig állni hagyjuk feldolgozás előtt, meglepő módon a **289** 4-metilpiridazinoxazint kapjuk. E vegyület képződésére tett mechanizmus-javaslatunkat a 2.11. reakcióvázlaton részletezem. A reakció első lépése 4-*N*-debenzilezés, a második lépés a **287** 7-benziloximetil-csoportjának debenzilezésével a 7-hidroximetil származék képződése. E vegyületből formaldehid vesztéssel és azt követően az oxazin-nitrogénnek a formaldehid karbonil-szén elleni támadásával 4-(hidroximetil)piridazinoxazin, majd abból hidrogénezéssel a **289** 4-metil vegyület képződik. E mechanizmust további preparatív eredményeink is alátámasztják. Így a külön úton előállított 4-benzil-7-(hidroximetil)piridazino[4,5-*b*]oxazinból a hidrogénezés körülményei között szintén a **289** vegyület keletkezik (ez a hidroximetil közti terméket valószínűsíti); a **284** vegyület katalitikus hidrogénezési reakcióját morfolin jelenlétében végezve *N*-metilmorfolin képződik; a független úton előállított **291** 7-metil-származékból a hidrogénezés körülményei között viszont nem képződik a **289** 4-metil-származék (az utóbbi két kísérlet a metilcsoport javasolt úton történő képződését alátámasztja, míg az intermolekuláris metilcsoport vándorlást kizárja).

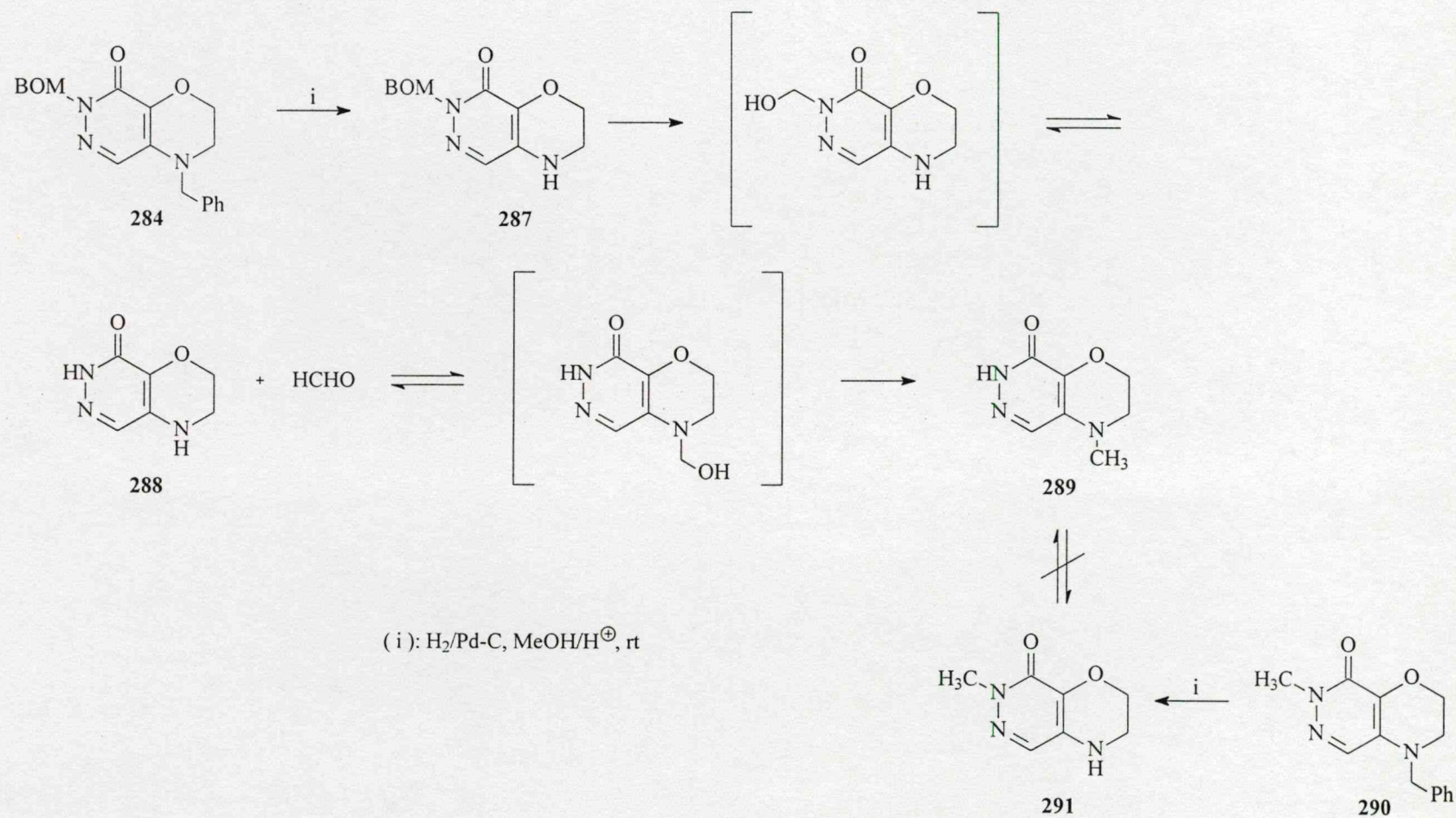
2.9. reakcióvázlat.



2.10. reakcióvázlat.



2.11. reakcióvázlat.



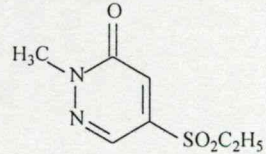
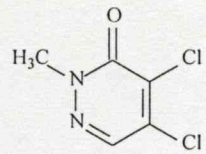
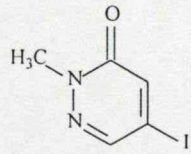
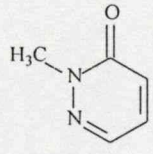
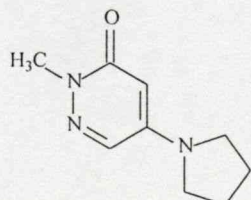
2.4. Cikloaddíciós reakciók és a *terc*-amino effektus alkalmazása piridazinnal kondenzált vegyületek szintézisében

E szintézis módszerekkel 5-monoszubsztituált, illetve 4,5-diszubsztituált piridazinokból benzo-, pirazolo- és pirido-kondenzált származékokat állítottunk elő.

2.4.1. Cikloaddíciós reakciók

2.4.1.1. Diels-Alder reakció

Piridazinokkal korábban csak inverz elektronigénnyel lejártszódó Diels-Alder reakciókat publikáltak (l. Irodalmi előzmények). Így elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt érdekes kihívásnak tekinthettük piridazinok normális elektronigény szerinti Diels-Alder reakciójának megvalósítását. Az 5-pirrolidino-, 5-jód- és 5-etilszulfonil-2-metil-3(2*H*)-piridazinonon (az előző két vegyületet mi publikáltuk, utóbbit spanyol szerzők írták le)⁸⁶ határ elektronpályáinak energia értékéből (AM1, 2.3. ábra)

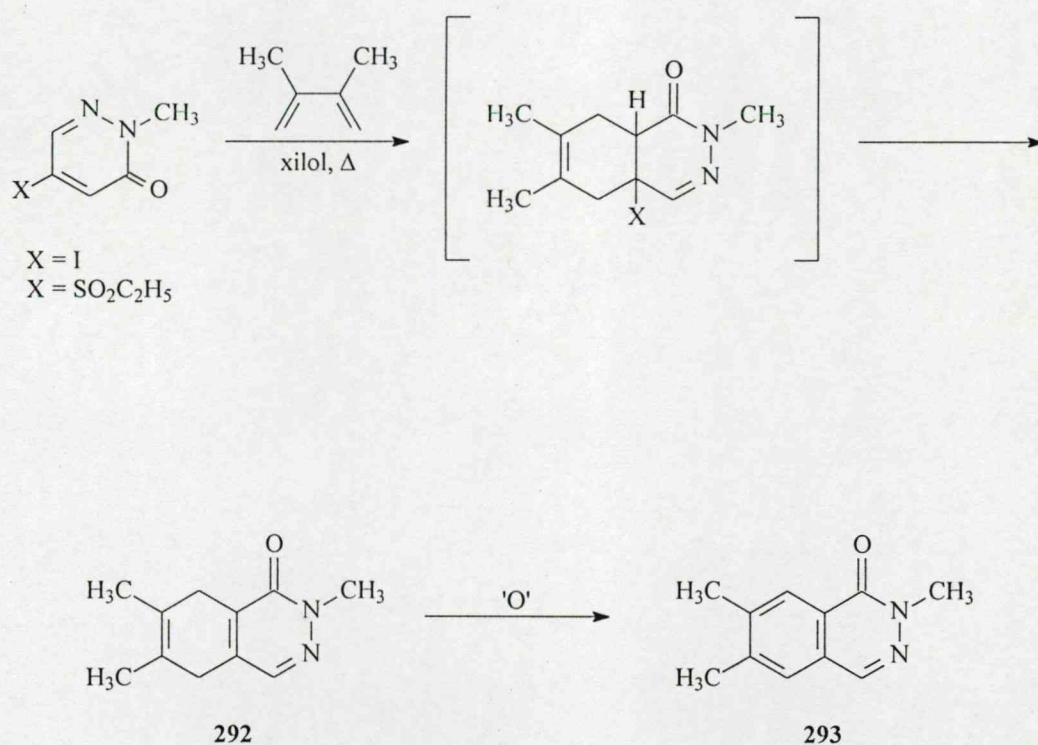
	HOMO	LUMO
	-9.82	-1.49
	-9.58	-1.06
	-9.60	-0.89
	-9.37	-0.48
	-8.91	-0.12

2.3. ábra. 3(2*H*)-piridazinon származékok HOMO és LUMO energiája (eV).

arra a következtetésre jutottunk, hogy e reakciótípusban az 5-jód- és az 5-etilszulfonilpiridazinont érdemes kipróbálni, mert alacsony energiájú LUMO-juk és egy magasan fekvő HOMO-val rendelkező dién határ molekulapályái közötti viszonylag kis energiakülönbség esélyt adhat a reakcióra.

Elsőként az általunk könnyen hozzáférhető 5-jód-2-metil-3(2*H*)-piridazinont reagáltattuk 2,3-dimetil-1,3-butadiénnel (DMB).⁸⁷⁽⁶⁾ A reakció 165-170 °C hőmérsékleten 65 óra alatt szerény konverzióval ment végbe, és a **292**, valamint nyilvánvalóan az abból *in situ* oxidációval képződő **293** ftalazin származékok gyenge hozammal izolálhatók. Az (5-etilszulfonil)piridazinonnal argonatmoszférában lényegesen jobb eredmény született: a **292** dihidroftalazinont 70% hozammal különítettük el (2.12. reakcióvázlat).

2.12. reakcióvázlat.



A preparatív eredmények jól értelmezhetők az FMO elmélet és termodinamikai megfontolások alapján. A piridazinon LUMO pályáján az 1,5,6-atomok p_z pályakoefficiensei jóval kisebbek, mint a 4 és 5-atomok megfelelő pályakoefficiensei (2.4. táblázat). A dién és dienofil HOMO/LUMO pályáinak lehetséges kombinációit mérlegelve valóban a normális elektronigény szerinti Diels-Alder reakció valószínűsíthető, miután a piridazin(LU)-DMB(HO) különbség a piridazin(HO)-DMB(LU) különbségnél jóval kisebb. Rádásul a termodinamikus kontroll szintén a megfigyelt reakcióutat részesíti előnyben: a piridazin 1,6- vagy 5,6-pozícióinak reakciójával származtatható adduktok kevésbé stabilisak.

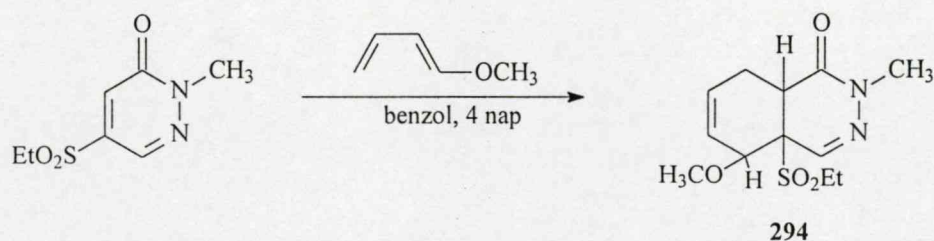
2.4. táblázat. Az 5-jód-2-metil-3(2*H*)-piridazinon és 5-etilszulfonil analógja (Ipz, illetve Epz), illetve a dimetilbutadién (DMB) HOMO/LUMO elektronpályái.

Vegyület	HOMO/LUMO p _z koefficiensek							Pályaenergia (eV)
	1	2	3	4	5	6	7 ^a	
IPz	-0,27	0,52	0,10	0,36	0,11	-0,45	-0,41	-9,60
	0,37	-0,30	0,18	0,56	-0,54	-0,11	-0,16	-0,88
EPz	-0,22	0,45	0,08	0,26	0,08	-0,39	-0,33	-9,82
	-0,23	0,23	-0,15	-0,49	0,42	0,01	0,15	-1,49
DMB ^b	-0,52	-0,38	0,38	0,52	0,10	-0,10		-9,06
	-0,53	0,40	0,40	-0,53	0,01	0,01		0,50

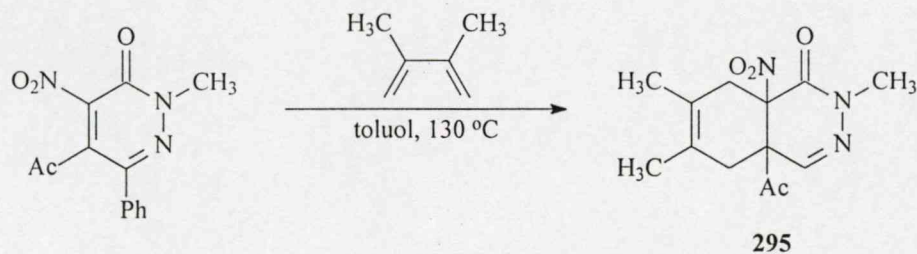
a) oxigén a piridazinokban, b) atom-5,6: metil-szénatomok DMB-ben.

Velünk csaknem egy időben spanyol szerzők az 5-etilszulfonilpiridazinon és butadién származékok,⁸⁸ míg olasz szerzők az 5-acetil-4-nitro-6-fenilpiridazinon és dimetilbutadién⁸⁹ Diels-Alder reakcióját publikálták, így többek között a **294** és **295** cikloadduktokhoz jutottak (2.13. reakcióvázlat). A diének elektronszerkezete alapján ezek a reakciók is a mienkhez hasonlóan normális elektronigény szerint játszódhatnak le.

2.13. reakcióvázlat.

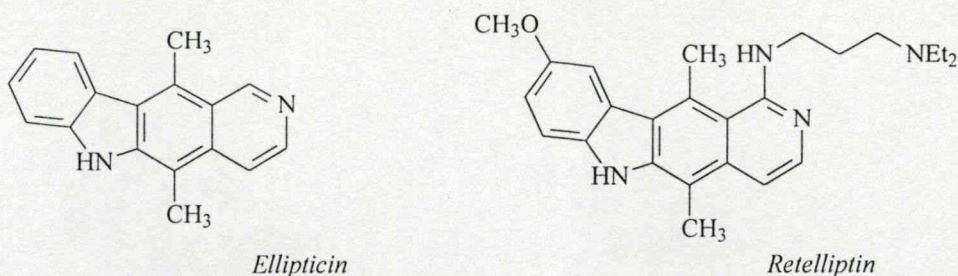


F. Farina et al. 1994



V. Dal Piaz et al. 1993

A kedvező preparatív eredmények a reakció kiterjesztésére ösztönöztek. Haider professzorral folyó együttműködésünk keretében az ellipticin (2.4. ábra) aza-analógjainak előállításához a **296a** indolból két lépésben nyerhető diént dienofilként az (5-etilszulfonil)piridazinonnal reagáltattuk.⁹⁰⁽²¹⁾ (Az azaellipticin célvegyület más úton való előállítása nem is járt sikerrel.)



2.4. ábra. Az ellipticin és retelliptin daganatgátló vegyületek.

A reakcióból a **297a** és **298a** regioizomerek 1:3 arányú, kromatográfiásan (MPLC) szeparálható keverékét 43% összhozammal kaptuk (2.14. reakcióvázlat). A dién **296b** 1-monometil származéka is készségesen reagál a piridazin származékkal, ekkor viszont a **297b** és **298b** termékarány 3:1 (összhozam 48%). Az izomerek azonosítása nOe révén történt. Végül említést érdemel az is, hogy a **296a** vegyülettel végzett cikloaddíciós reakcióban két hexaciklusos karbazolokarbazol dimert is izoláltunk, amelyek keletkezése a piranoindolból széndioxid vesztéssel képződő reaktív intermedier dimerizálódásával értelmezhető.

2.4.1.2. 1,3-Dipoláris cikloaddíciós reakciók

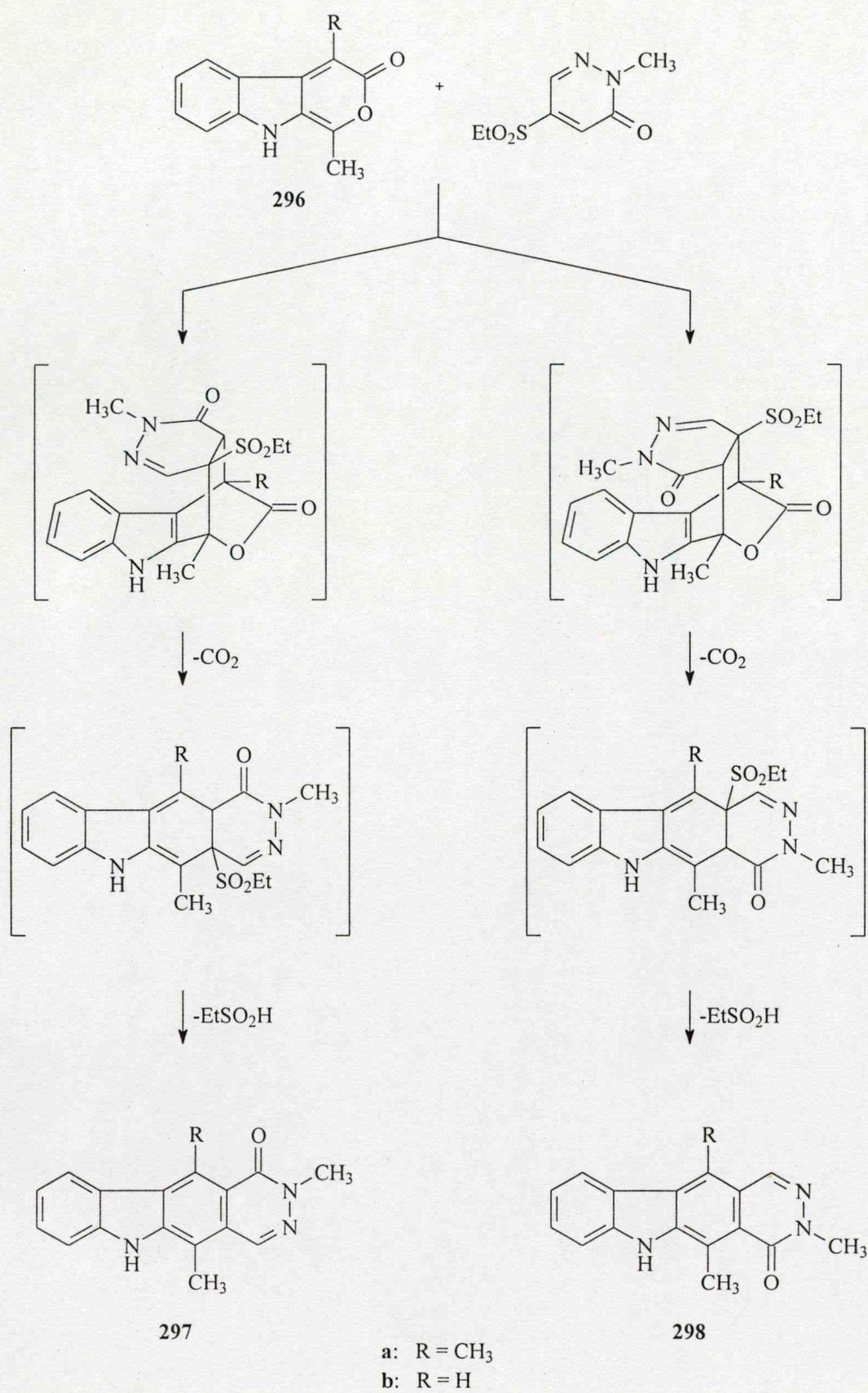
Piridazin dipolarofilekkel már írtak le 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókat, dipólként például diazometánt (l. Irodalmi előzmények c. fejezetet) és nitril-imint^{91,92} használták, a difenilnitril-iminnel kapott termékek regiokémiáját igazoló adatokat azonban nem publikáltak (l. ref. 93(24)).

Mi pirazolo[3,4-*d*]piridazin gyűrűrendszer előállításához a 2-metil-3(2*H*)-piridazinon 5-etilszulfonil, 5-jód, 5-klór és 5-pirrolidino származékait difenil-, metoxifenil-, metilfenil-, és nitrofenil-csoporttal helyettesített nitril-iminekkel reagáltattuk (2.15. reakcióvázlat). A reakció regiokémiája mellett a reakciókörülmények szerepét is vizsgáltuk.⁹³⁽²⁴⁾ A dipól diarilnitril-imineket két különböző módszerrel *in situ* állítottuk elő: a megfelelő hidrazonból klóramin-T-vel vagy α -klórhidrazonból trietil-amminnal. Az (5-etilszulfonil)piridazinon és a megfelelő hidrazon klóramin-T jelenlétében etanolban végzett reakciójából a **300-304** 1,3-diaril-4-pirazolo[3,4-*d*]piridazinonokat általában csak gyenge hozammal (*ca.* 20%) kaptuk meg, az elvben szintén lehetséges másik regioizomert azonban nem tudtuk kimutatni (¹H nmr analízis). Halopiridazinon dipolarofilekkel a cikloaddíció regiokémiája nem változik meg, különbség csak a hozamokban van, a dipól előállításának két módszere közül, az α -klórhidrazonokkal trietil-amin jelenlétében végzett reakciók hozama a kedvezőbb (*ca.* 50%).

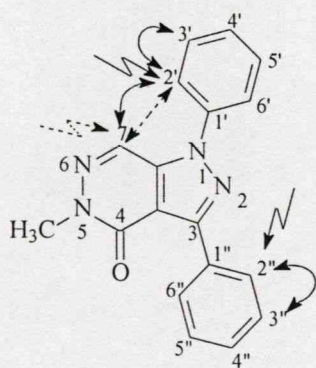
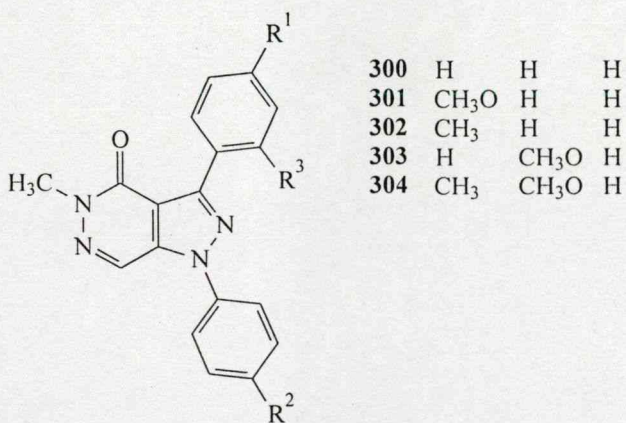
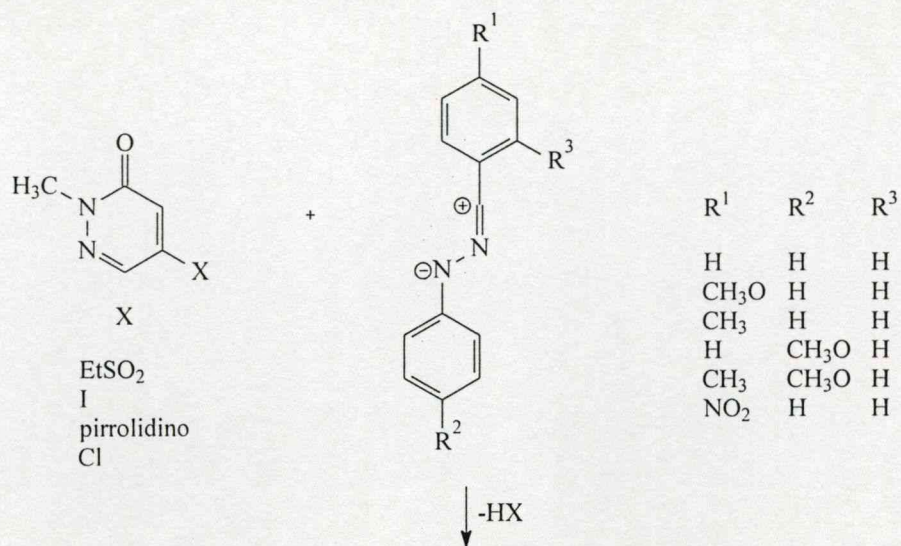
A C-(4-nitrofenil)-csoportot tartalmazó nitril-imin, illetve az 5-pirrolidinopiridazin egyik reakciójában sem kaptunk cikloadduktot.

A **300-304** pirazolopiridazinok szerkezetét spektroszkópai adataik igazolják. A ¹³C nmr spektrumban az *orto*- és *meta*-helyzetű fenil-szénatomok könnyen azonosíthatók és közülük az *N*-fenil *orto*-szénatomok - a hidrazinocsoport által okozott diamágneses irányú eltolódás alapján - szintén jól asszignálhatók. A hozzájuk kötődő hidrogének azonosítását 2D HMQC technikával oldottuk meg. E hidrogének és a piridazin-hidrogén szterikus közelségét, azaz a **300-304** konstitúciót, végül nOe igazolta (2.5. ábra).

2.14. reakcióvázlat.



2.15. reakcióvázlat.

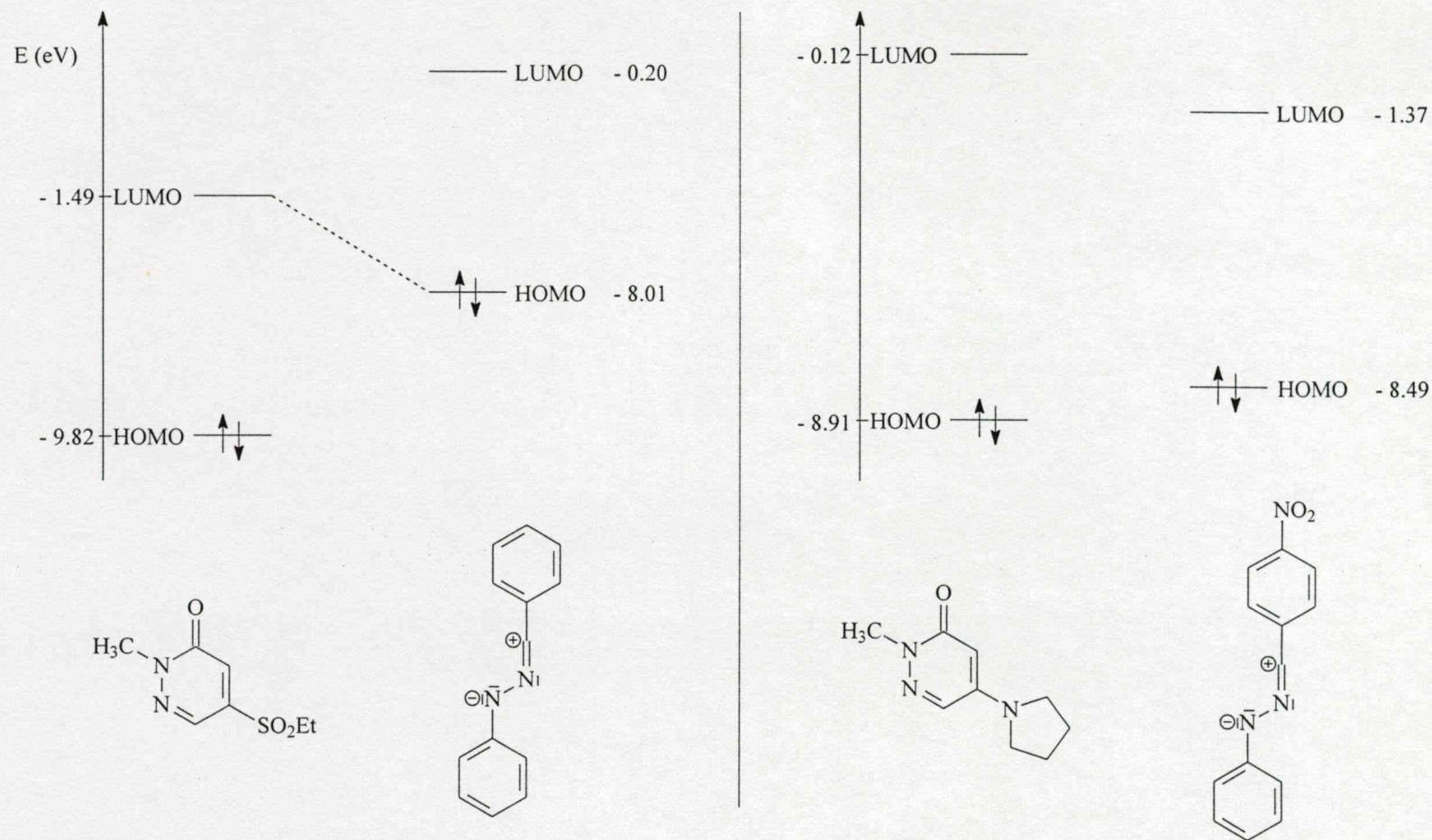


A



B

2.5. ábra. Pirazolopiridazin-regioizomerek és nOe.

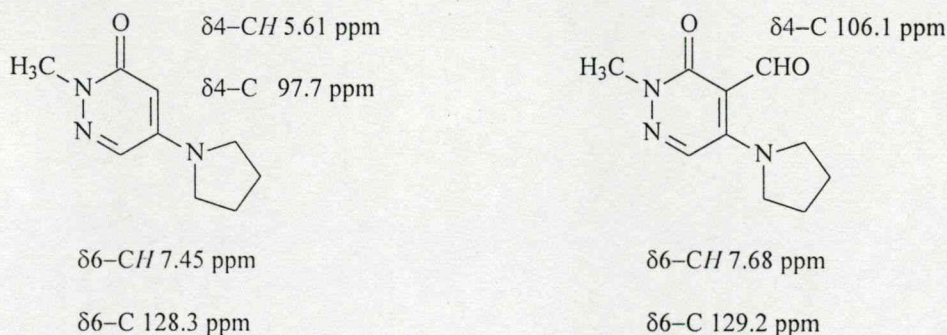


2.6. ábra. Az 5-etilszulfonil- és (5-pirrolidino)piridazinon, valamint két nitril-imin határ molekulapályája.

A kísérleti eredmények értelmezésére kvantumkémiai számításokat ez esetben is végeztünk. Az FMO elméletet alkalmazva a megfigyelt reaktivitätskülönbség érthető: a határ elektronpályák kétféle kombinációja közül az 5-etilszulfonil- és 5-jódpiridazinon, illetve difenilnitril-imin esetében a dipolarofil(LU)-dipól(HO) kölcsönhatás a kedvezőbb. Az 5-pirrolidinopiridazinon és a 4-nitrofenil-csoporttal szubsztituált nitril-imin esetében a határ molekulapályák mindkét lehetséges kombinációja esetében is az energia különbség viszonylag nagy (2.6. ábra).

Egy másik típusú, intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciót alkalmaztunk egy angulárisan kondenzált új triciklusos piridopiridazin-vázat tartalmazó gyűrűrendszer előállítására.⁹⁴⁽²⁵⁾ Intramolekuláris dipoláris cikloaddíciós reakciót 4,5-diszubsztituált piridazinonnal tudomásunk szerint korábban még nem írtak le.

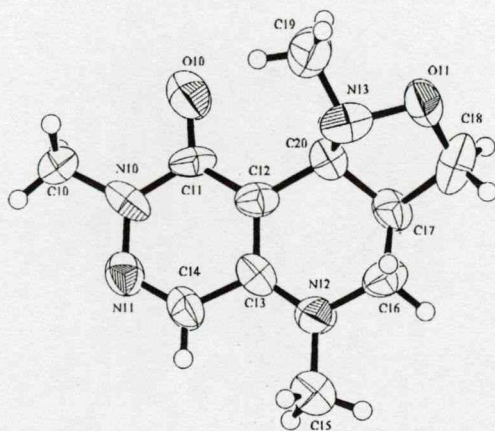
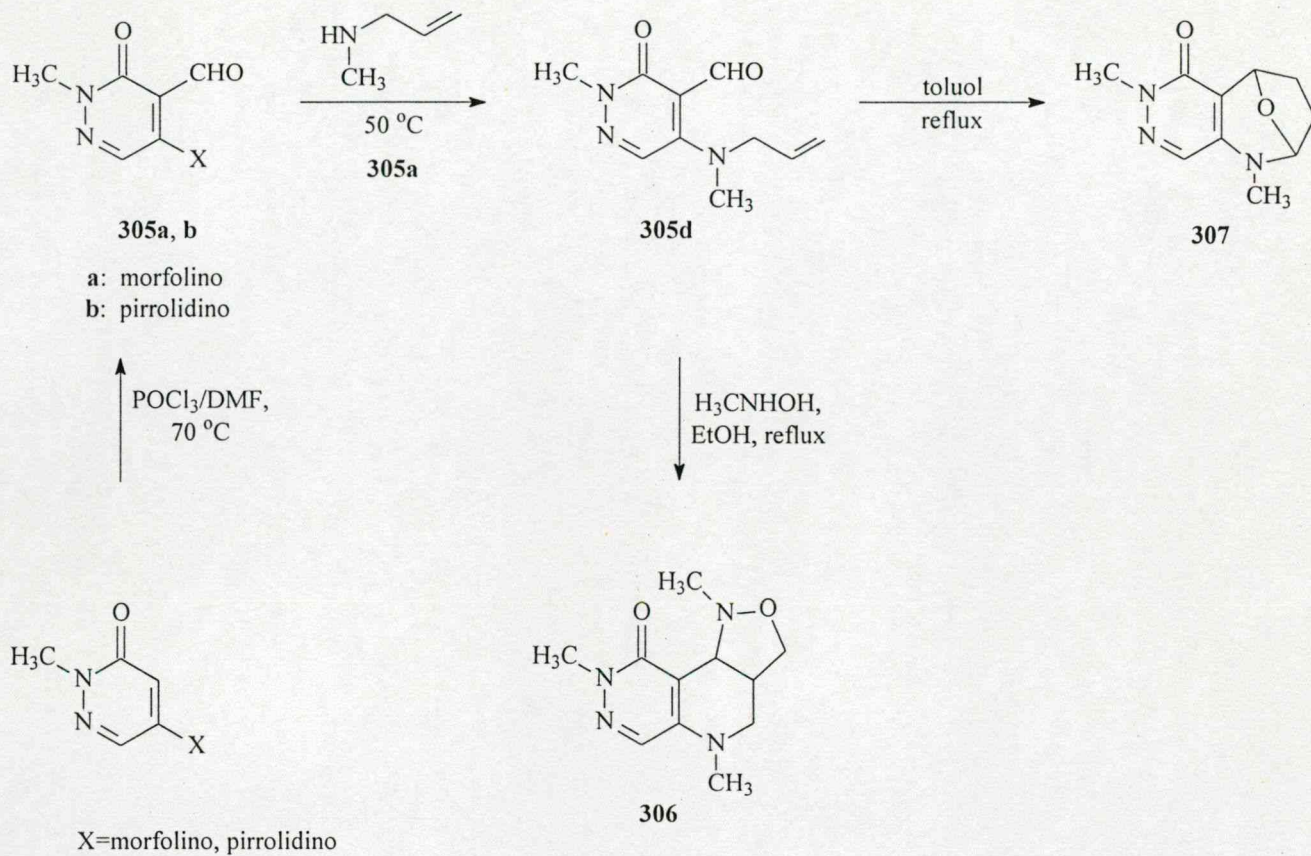
Az 5-morfolino- és az (5-pirrolidino)piridazinon könnyen vihető elektrofil szubsztitúciós reakcióba (ez viszonylag magasan fekvő HOMO pályájuknak köszönhető, v.ö. 2.3. ábra), így például mindkét vegyület formilezhető (2.16. reakcióvázlat, 2.4.2. fejezet: 2.17. reakcióvázlat).⁹⁵⁽⁷⁾ Az elektrofil ágens a piridazingyűrű 4-helyzetébe lép be, ezt ^1H és ^{13}C nmr spektroszkópiai adatok igazolják (2.7. ábra). (Egyébként ez a termék várható az FMO alapján is, minthogy C-4 HOMO pályakoefficiense a legnagyobb).



2.7. ábra. A 2-metil-5-pirrolidino-3(2H)-piridazinon néhány jellemző spektroszkópiai adata.

A **305a** formilvegyület különféle *szek*-aminokkal, így például *N*-metil-allilaminnal reagáltatható, amikor is 5-morfolino-csoportja a megfelelő aminocsoportra cserélhető. Az így kapott **305d** 4-formil-5-allilamino származék *N*-metilhidroxilaminnal a **306** triciklusos 3a,9b-*cisz*-származékot (40%) eredményezi, amely minden valószínűség szerint az első lépben kialakuló nitron részlet és az allilcsoport kettős kötése közötti intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddícióval képződik. A termék, amelynek *cisz*-anellációjára a hídfő protonok ^1H nmr csatolási állandója ($J_{3a,9b}=5,5$ Hz) is utal, szerkezetét röntgen diffrakciós vizsgálattal is igazoltuk (2.8. ábra, a kristályszerkezetben előforduló két konformer közül csak az egyiket tüntettem fel).⁹⁴⁽²⁵⁾ Említésre érdemes még az is, hogy a **305d** (4-formil-5-allilamino)piridazinon már szobahőmérsékleten állás közben, vagy toluolban melegítve a **307** (40%), oxigénnel áthidalt azepinné alakul át. Ennek az új gyűrűrendszernek konstitúcióját az nmr spektrumokban jól azonosítható 2-CH és 5-CH csoportok proton, illetve szénjelei (5,02, 5,16; illetve 90,5, 73,3 ppm) erősítik meg. Ezek a preparatív eredmények összhangban vannak Noguchinek pirimidin származékok körében végzett hasonló munkáival.^{96,97}

2.16. reakcióvázlat.



2.8. ábra. A 306 vegyület ORTEP rajza (ORTEP-számozás).

2.4.2. A *terc*-amino effektus

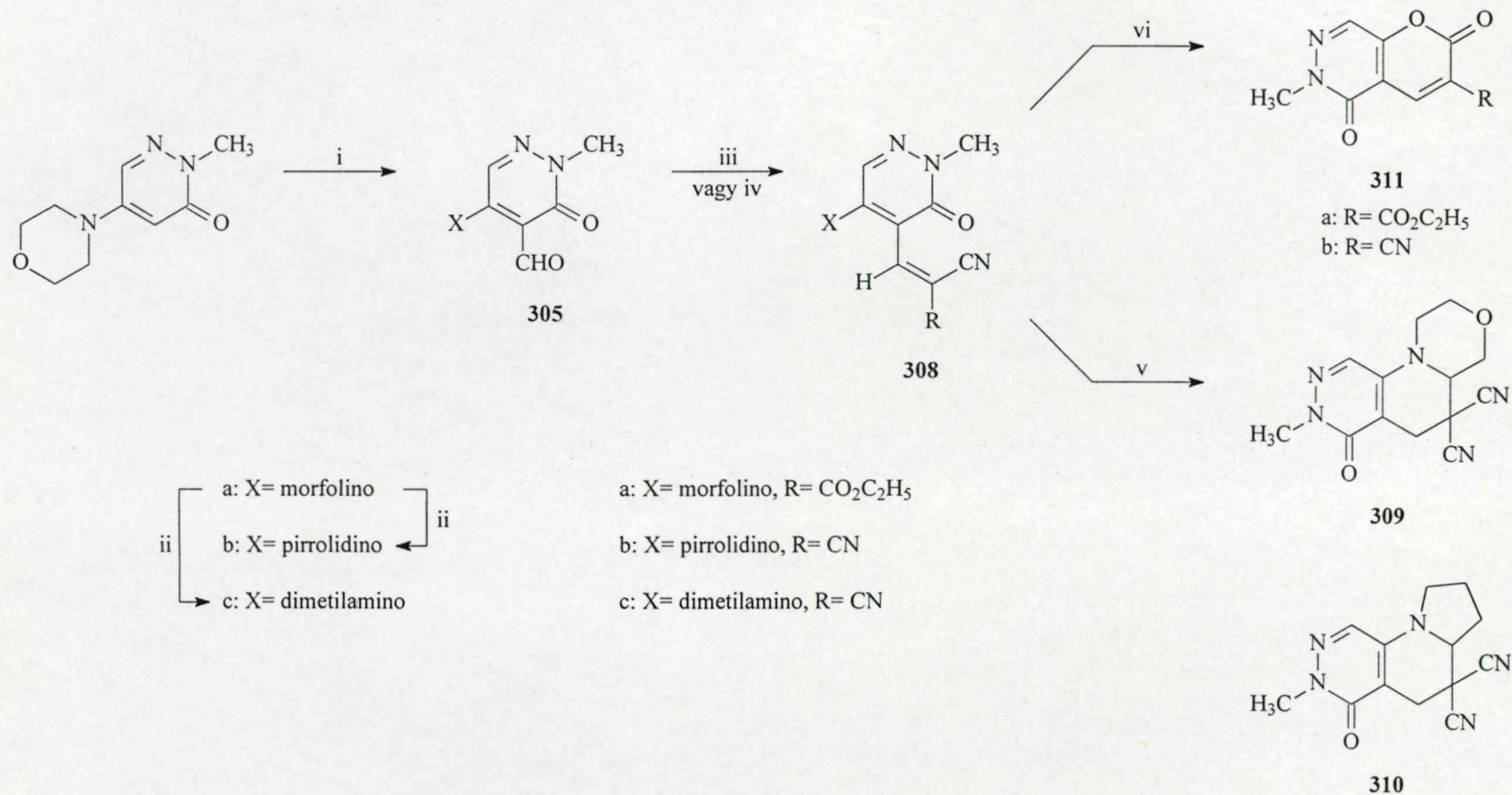
A *terc*-amino effektus nitrogént tartalmazó heterogyűrűk kiépítésére nyújt lehetőséget. A ciklizáció II. típusa előnyösen alkalmazható pirrolo- és pirido-anellált policiklusos rendszerek előállítására (2.9. ábra); ezt a reakciótat korábban benzolszármazékok körében már alaposan tanulmányozták. Megállapították, hogy a ciklizáció iránya a vinilcsoport szubsztituenseitől függ: egy elektronszívó α -szubsztituens öttagú, a β -pozícióban két elektronszívó csoport viszont hattagú gyűrű képződéséhez vezet. Az utóbbi reakció mechanizmusát egy 1,5 szuprafaciális hidrogénvándorlással és az ezáltal képződő ionos karakterű intermedier gyors gyűrűzárásával értelmezték (2.9. ábra).⁹⁸

Pirido[2,3-*d*]piridazinok előállítására a *terc*-amino effektusnak mi is ezt a változatát alkalmaztuk.^{94(25),95(7)} A 305 5-*terc*-amino-4-piridazinkarbaldehidekből a 308 vinilvegyületek jó hozammal nyerhetők (2.17. reakcióvázlat). A 308a vegyületből a termikus gyűrűzárás azonban nem ment végbe. (A 308a,b vegyületekből savas körülmények között egy másik típusú gyűrűzárással a 311 piranopiridazin származékok (62, illetve 73%) képződnek (2.17. reakcióvázlat))⁹⁵⁽⁷⁾. A *terc*-amino effektus viszont érvényesül a két cianocsoportot tartalmazó vegyületek ciklizációs reakciójában: dimetilszulfoxidban végzett hevítéssel állítottuk elő a 309 és 310 (35, illetve 44%) új triciklusos gyűrűrendszereket.

A következőkben a *terc*-amino effektust spirociklusos piridopiridazin származékok előállítására alkalmaztuk (2.18. reakcióvázlat), részben szintetikus okokból, részben a mechanizmushoz újabb támpontokat szolgáltatandó.⁹⁴⁽²⁵⁾ Spirociklusokat vinilvegyületek ilyen típusú ciklizációjával még nem írtak le. A 312a,b és 312c piridazinkarbaldehidből barbitursavval, illetve Meldrum-savval nyert intermedierek gyűrűzárása könnyebben megy végbe, mint a 308 vegyületeké és a 313 spirociklusos termékek kielégítő hozammal (45-79%) különíthetők el. A gyűrűzárást spektroszkópai adatok igazolják: a piridingyűrű metilén-protonjai (3-4 ppm tartományban) és a hídfő-szénatom (ca. 60 ppm) jól azonosíthatók. A 312b és 313b nyitott és gyűrűzárt vegyületek szerkezetét röntgen diffrakciós vizsgálattal is meghatároztuk (2.10. ábra). A szerkezetek összehasonlításából arra a következtetésre jutottunk, hogy a vinilvegyület geometriája a gyűrűzárási reakciót elősegítheti: például a majdani piridingyűrűt képező kötés pillératomjai (az ORTEP ábrán C-20 és C-1) a kötésleésülés szempontjából kedvező térhelyzetben, egymáshoz meglepően közel (3,06 Å) helyezkednek el. A 312 típusú vinil vegyületek ciklizációs készségének további tanulmányozásához *orto*-fluorbenzaldehidből előállítottuk a 312a piridazin származék 314 benzol analógját. E két vegyület első rendű kinetika szerint végbemenő gyűrűzárási reakciójának (a reakciót ¹H nmr módszerrel (2.11. ábra) követtük) aktiválási paramétereit is meghatároztuk (2.5. táblázat, a statisztikai paramétereket a Kísérleti részben adom meg). Az adatok szerint a 314 benzolszármazék a kisebb aktiválási entalpiának tulajdoníthatóan lényegesen gyorsabban ciklizál, mint diciano analógja. Ez valószínűleg azzal hozható összefüggésbe, hogy a spirociklusos rendszerhez vezető átmeneti állapotban a vinilcsoport β -szénatomján kialakuló negatív töltésfelesleget (v.ö. 2.9. ábra) a trioxopirimidin gyűrű jobban delokalizálja és ezáltal az átmeneti állapot energiáját jelentősen csökkenti (egy ilyen stabilizáló hatás gyök-jellegű intermedier esetében is bekövetkeznék).

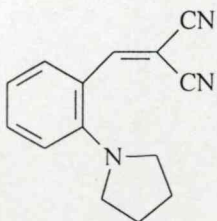
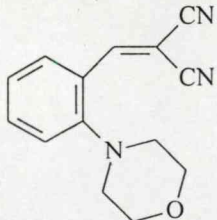
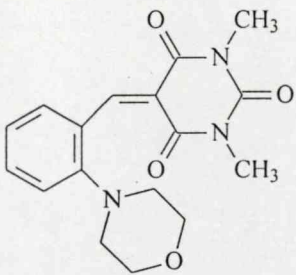
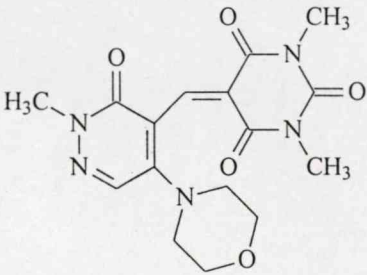
Összefoglalva megállapítható, hogy a fentiekben bemutatott cikloaddíciós reakciók, valamint a *terc*-amino effektus hatékonyan alkalmazhatók policiklusos, más úton gyakran csak nehezen hozzáférhető piridazin vegyületek előállítására. Preparatív eredményeink mellett, elméleti vizsgálataink e reakciótípusok mechanizmusa és tervezhetősége szempontjából fontos újabb adatokat is szolgáltatnak.

2.17. reakcióvázlat.

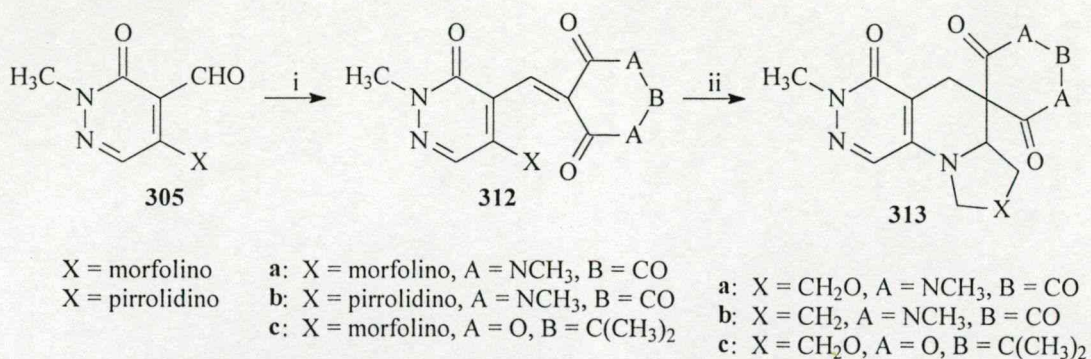


(i): POCl₃/DMF, 70 °C, 1 óra; (ii): R₂NH (felesleg), rt, 1 nap; (iii): CNCH₂CO₂C₂H₅, C₂H₅OH-pirrolidin-AcOH, rt, 1 nap; (iv): (CN)₂CH₂, C₂H₅OH, rt, 3 nap; (v): DMSO, 150 °C, (vi): 2-4N HCl, rt.

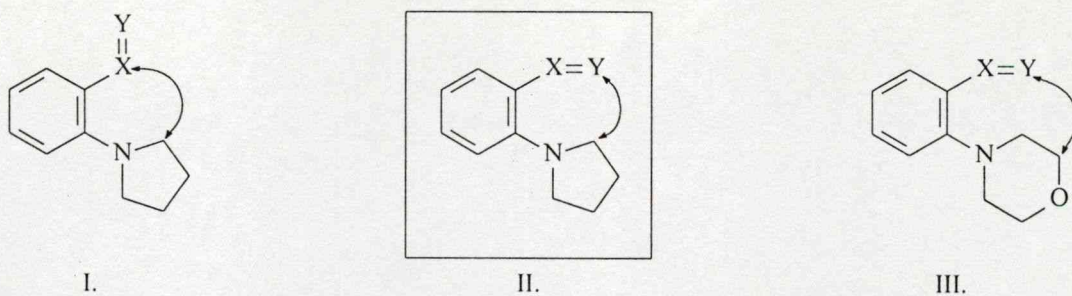
2.5. táblázat. *terc*-Amino effektus: kinetikai paraméterek.

	k (10^{-4}sec^{-1}) (DMSO, 90°C)	$\Delta H^{\#}$ (kcal mol^{-1})	$\Delta S^{\#}$ ($\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$)
	8,5	$22,2 \pm 0,4$	$-12 \pm 1,1$
	0,19	-	-
	85	$20,1 \pm 0,4$	$-13,3 \pm 05$
	0,94	$22,4 \pm 0,6$	$-15,5 \pm 0,8$

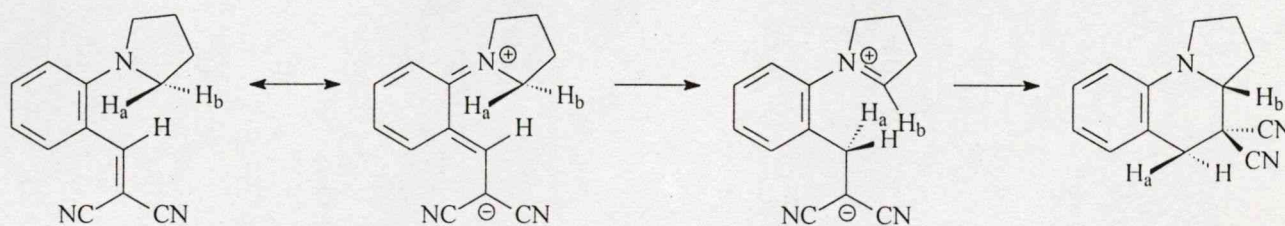
2.18. reakcióvázlat.



(i): *N,N*-dimetilbarbitursav vagy Meldrum sav, toluol, AcOH, piperidin, rt, 45 min (**312a** és **312b**), 4 h, toluol, piperidin (**312c**); (ii): xilol, AlCl₃, 150 °C, 8 h, (**313a** és **313b**), DMF, 110 °C, 5h (**313c**).

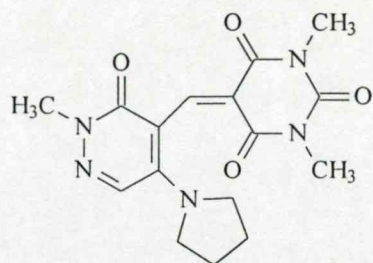
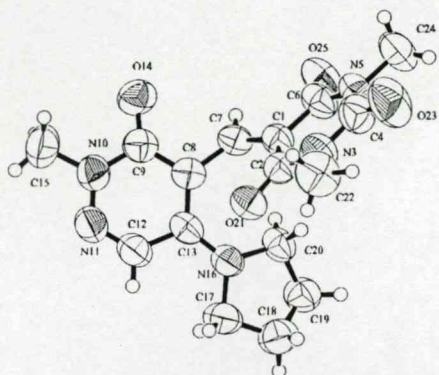
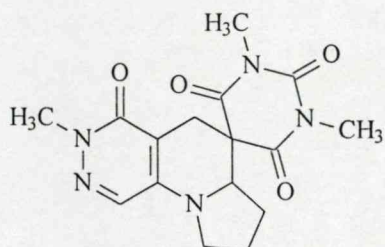
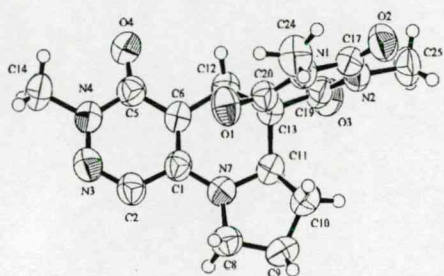


O. Meth-Cohn, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **14**, 211 (1972)
O. Meth-Cohn, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **60**, 1 (1996)
J. M. Quintela et al., *Synlett*, 622 (1995)
D. N. Reinhoudt et al., *Tetrahedron*, **44**, 4637 (1988)



D. N. Reinhoudt et al., *Tetrahedron*, **44**, 4637 (1988)

2.9. ábra. A *terc*-amino effektus főbb típusai (a II. típust vizsgáltuk (X és Y jelentése szénatom)) és a II. típus javasolt mechanizmusa.

**312b****313b**

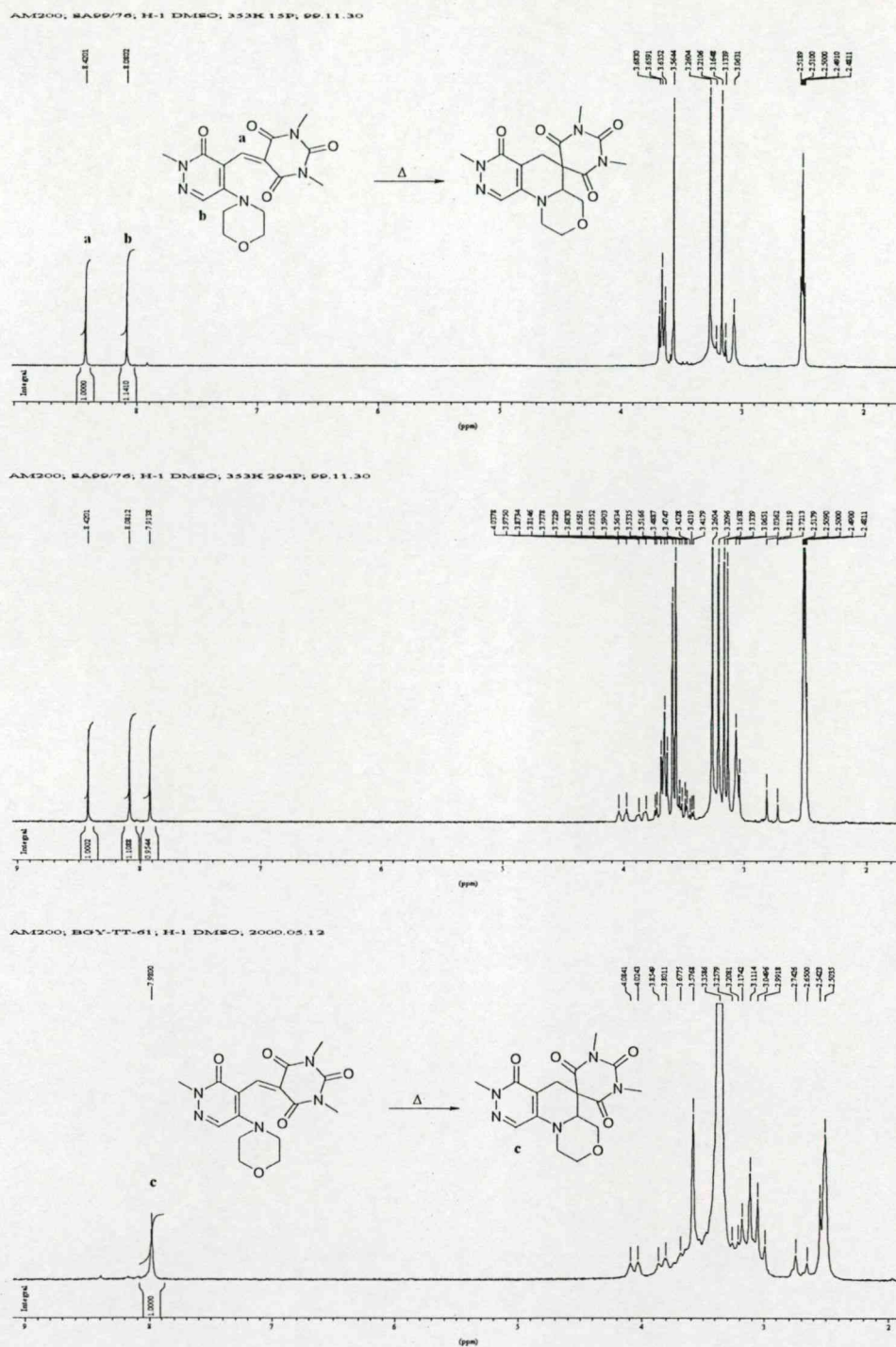
Kötésszög	312b
C7-C8-C13	128.2(5)°
C1-C7-C8	129.3(6)°
C8-C13-N16	125.6(4)°
C13-N16-C20	124.8(4)°

Kötésszög	313b
C12-C6-C1	121.4(4)°
C13-C12-C6	112.4(4)°
C6-C1-N7	122.0(4)°
C1-N7-C11	121.8(4)°

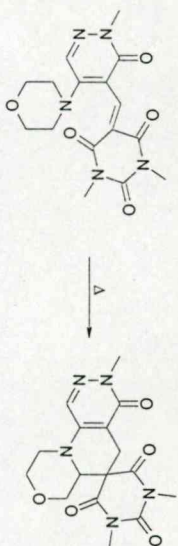
Diéderszög	312b
C1-C7-C8-C13	-50.6(8)°
C7-C8-C13-N16	-13.0(10)°
C8-C13-N16-C20	-10.3(9)°

Diéderszög	313b
C13-C12-C6-C1	-22.3(6)°
C12-C6-C1-N7	-4.0(7)°
C6-C1-N7-C11	0.0(7)°

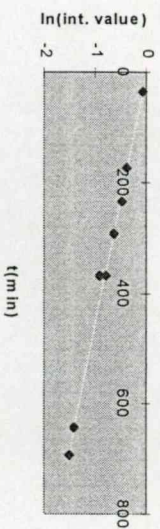
2.10. ábra. A **312b** és **313b** vegyületek ORTEP rajza és néhány geometriai paramétere.



2.11. ábra. A 313a spirociklusos vegyület képződésének kinetikai vizsgálata ^1H nmr spektroszkópiával (részlet). (Az aktiválási paraméterek számítási módszere és statisztikai értékelése a Kísérleti részben található).

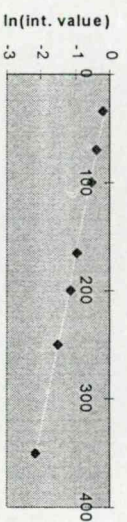


353 K



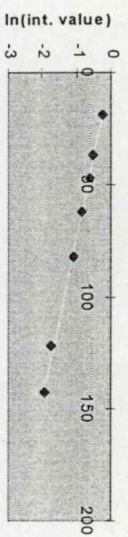
t (min)

363 K



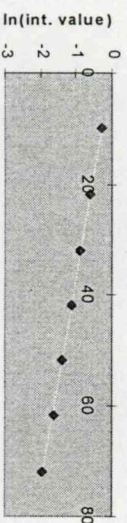
t (min)

373 K



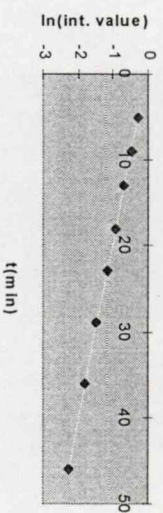
t (min)

381 K



t (min)

389 K



t (min)

2.11. ábra. folytatás

ÖSSZEFOGLALÁS

Eredményeink röviden az alábbiakban összegezhetők.

Gyógyszerkémiai eredményeink remélt gyakorlati hasznosításának új ígéretes gyógyszerjelölt molekuláink tekinthetők; piridazinok területén elért eredményeink a vegyületcsalád szintetikus és elméleti kémiai ismeretanyagát gazdagítják.

Gyógyszerkémiai munkáink új gyógyszerjelölteket eredményeztek kardiovaszkuláris, urológiai és központi idegrendszeri hatásterületeken. A GYKI 12743 humán Ia fázisú vizsgálata megtörtént. A benignus prosztata hiperplázia kezelésére fejlesztett GYKI 16084 klinikai vizsgálata folyamatban van. Egy harmadik piridazin származék, a GYKI 16306 antiaritmiás hatású vegyület klinikai kipróbálására várhatóan hamarosan szintén sor kerül. Ez utóbbi hatásterületről egy további molekulánk, valamint egy nootróp vegyületünk preklinikai fejlesztését jelenleg végzik. A szerkezet-hatás összefüggések elemzésére korszerű 3D QSAR módszereket alkalmaztunk.

Szintetikus kémiai munkáink és a hozzájuk kapcsolódó mechanizmus-vizsgálatok *piridazinok funkcionálizálásának új lehetőségeit* teremtették meg. Számos új piridazino[4,5]- és [3,4]-anellált gyűrűrendszert állítottunk elő 4,5-diklór-3(2*H*)-piridazinonokból kiindulva, nukleofil és elektrofil szubsztitúciós, Diels-Alder, valamint 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciók, valamint a *terc*-amino effektus alkalmazásával. A reakciók mechanizmusát kísérleti adatok, kinetikai vizsgálatok és kvantumkémiai számítások alapján valószínűsítettük. E területen úttörő jellegűnek tekinthetők a Diels-Alder reakcióval és a *terc*-amino effektus spirociklusos rendszerekre való kiterjesztésével elért eredményeink.

KÍSÉRLETI RÉSZ

Kísérleteink döntő többségét laboratóriumi körülmények között, félmikro méretben végeztük. A termékek elkülönítéséhez különféle kromatográfiás módszereket, így hagyományos oszlopkromatográfiát, preparatív MPLC és HPLC eljárásokat alkalmaztunk.

A hozamok javítására vagy optimalizálására csak akkor törekedtünk, ha a kedvező hatástani eredmények nagyobb anyagmennyiségek előállítását és/vagy laboratóriumi előírat összeállítását kívánták meg. Ez esetekben természetesen a méretnövelésre alkalmas eljárás kidolgozása is feladatunk volt. Vegyületeink szerkezetigazolásához a szokásos spektroszkópai és mikroanalitikai módszereket alkalmaztuk. Néhány új vegyülettel röntgendiffrakciós vizsgálat is történt. Ezek az adatok összhangban vannak a vegyületek szerkezetével.

A szintetikus munkát a Gyógyszerkutató Intézetben (1988-1997, egy év megszakítással a Kyotoi Egyetemen), majd a Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetében végeztük. A spektroszkópai és analitikai háttérrel is ezek az Intézetek biztosították. A röntgendiffrakciós méréseket az ELTE laboratóriumában végezték.

A IR spektrumokat kálium-bromid pasztillában Bruker IFS-85 FT-IR, Bruker Vector-22 FT-IR, vettük fel. Az NMR spektrumok Perkin Elmer (90 MHz), Bruker AC-250 FT-NMR (250 MHz, ^1H és 62.9 MHz, ^{13}C), valamint Bruker AM (200, illetve 50 MHz) és Bruker AC (400, illetve 100 MHz) tetrametilszilán belső standarddal készültek. Az elemanalízisek meghatározása Carlo Erba 1012 típusú készüléken történt. Az olvadáspontokat Boetius vagy Büchi 530 készüléken mértük.

Az értekezésemhez mellékeltem *Függelék* tartalmazza azokat a publikációinkat, amelyekben eredményeinket részletesen kifejtjük, valamint a szintetikus és gyógyszerkémiaili módszereket, preparatív és farmakológiai részleteket leírjuk.

Az alábbiakban a kísérleti munka áttekintésének megkönnyítéséhez megadom:

- a) a disszertáció egyes fejezeteihez preparatív és/vagy farmakológiai szempontból kapcsolódó publikációkat,
- b) monociklusos és kondenzáltvázas piridazin származékok képviselőinek spektroszkópai adatait,
- c) a *terc*-amino effektussal kapcsolatos kinetikai vizsgálatok statisztikai paramétereit.

(Az előállított új gyűrűrendszereket az Irodalomjegyzék után adom meg.)

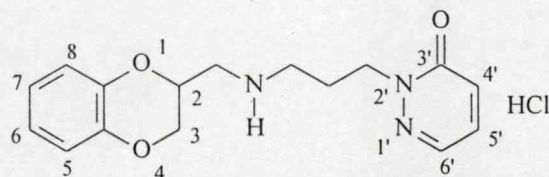
Fejezetszám

Publikáció a Függelékben

1.1.1.	1-3, 9
1.1.2.	15, 29
1.2.	13, 26, 30
1.3.1.1.	16, 18-20
1.3.1.2.	31
1.3.2.	11, 12
1.4.1.	14, 17, 23, 28
1.4.2.	14, 17, 22, 23
2.1.	1
2.2.	5, 8, 10, 27
2.3.	4
2.4.	6, 7, 1, 24, 25

A mellékelt találmányi leírásokban szereplő, az 1.1., 1.2. és 1.4. fejezetekben ismertetett piridazin származékok ir és/vagy nmr spektroszkópiáját néhány tipikus képviselőjük adataival illusztrálom (ir (KBr): cm^{-1} , nmr: δ , ppm).

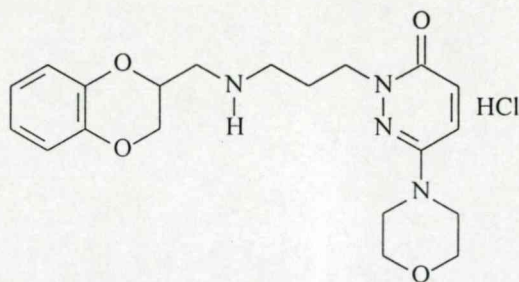
Monociklusos piridazin vegyületek



GYKI-12743 GYKI-16084 (R)
5.5 (5.5.1.)

IR: 3431, 2946, 2276, 1650, 1582, 1497, 1262, 819, 753.

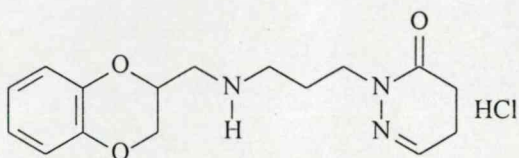
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,83 (br, 1H) és 9,45 (br, 1H) ($\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 7,96 (dd, $J=3,9$ és $1,6$ Hz, 1H, H-6'), 7,44 (dd, $J=9,4$ és $3,9$ Hz, 1H, H-5'), 6,96 (dd, $J=9,4$ és $1,5$ Hz, 1H, H-4'), 6,95-6,80 (m, 4H, H-5,6,7,8), 4,70 (m, 1H, H-2), 4,40 (dd, $J=11,7$ és $2,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 4,15 (t, $J=6,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4,08 (dd, $J=11,7$ és $6,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3,60-2,90 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 2,17 (qi, $J=7,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), ^{13}C NMR δ 159,9 (C-3), 142,9 (s, C-8a), 142,0 (s, C-4a), 137,2 (d, C-6'), 132,4 (d, C-5'), 129,6 (d, C-4'), 121,9 (d, C-7), 121,9 (d, C-6), 117,5 (d, C-5), 117,2 (d, C-8), 69,3 (d, C-2), 65,0 (t, C-3), 48,4 (t, $\text{CH-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 46,7 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 45,2 (t, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 24,8 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).



5.9

IR: 2970, 1709, 1505, 1493, 1265, 1117, 766.

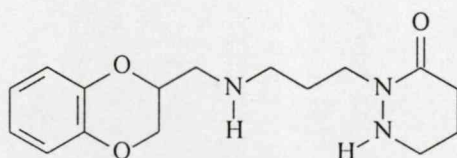
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,85 (br, 1H) és 10,6 (br, 1H) ($\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 7,50 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-5'), 6,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-4'), 6,85 (s, 4H, H-5,6,7,8), 5,75 (m, 1H, H-2), 4,35 (dd, $J=11,5$ és $2,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 4,15-3,80 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ és $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3,80-3,50 (m, 4H, morfolino O- CH_2), 3,40-2,80 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$ és morfolino N- CH_2), 2,20 (qi, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).



12.1

IR: 2951, 2779, 1672, 1493, 1289, 750.

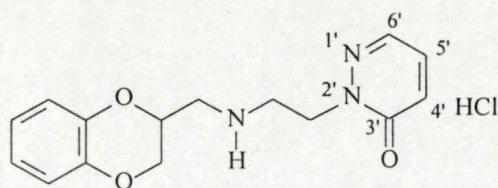
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (br, 1H) és 9,30 (br, 1H) ($\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 7,25 (t, 1H, H-6'), 6,85 (s, 4H, H-5,6,7,8), 4,60 (m, 1H, H-2), 4,30 (dd, $J=11,5$ és $2,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 3,95 (dd, $J=11,5$ és $7,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3,65 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,40-2,80 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 2,50-2,25 (m, 4H, $\text{H}_2\text{-4'}$ és $\text{H}_2\text{-5'}$), 1,90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).



16

IR: 3202, 1732, 1404, 1070.

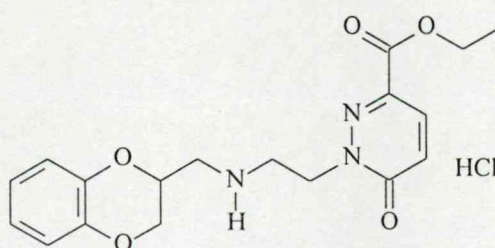
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,80 (s, 4H, H-5,6,7,8), 4,35-3,80 (m, 3H, H-2 és $\text{H}_2\text{-3}$), 3,52 (t, 3H, $\text{H}_2\text{-6'}$), 3,15-2,60 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2,45 (t, 2H, $\text{H}_2\text{-4'}$), 2,10-1,55 (m, 4H, $\text{H}_2\text{-5'}$ és $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).



5.1

IR: 3504, 2791, 1657, 1583, 1495, 1285, 833, 758.

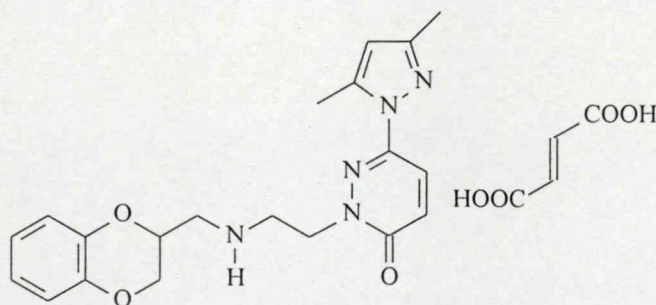
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,90 (br, 1H) és 9,60 (br, 1H) ($\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 7,95 (dd, $J=4,0$ és 1,5 Hz, 1H, H-6'), 7,45 (dd, $J=9,5$ és 4,0 Hz, 1H, H-5'), 7,00 (dd, $J=9,5$ és 1,5 Hz, 1H, H-4'), 6,85 (s, 4H, H-5,6,7,8), 4,65 (m, 1H, H-2), 4,50 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4,40 (dd, $J=11,5$ és 2,5 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 4,00 (dd, $J=11,5$ és 7,0 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3,70-3,10 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$).



5.2

IR: 2687, 1726, 1670, 1495, 1319, 1267, 1124, 752.

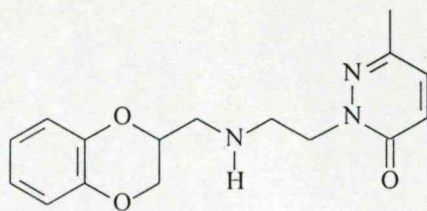
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,82 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-5'), 7,02 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-4'), 6,95-6,75 (m, 4H, H-5,6,7,8), 4,8-3,8 (m, 7H, H-2, H₂-3, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, és $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 3,6-3,1 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 1,30 (t, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$).



5.4

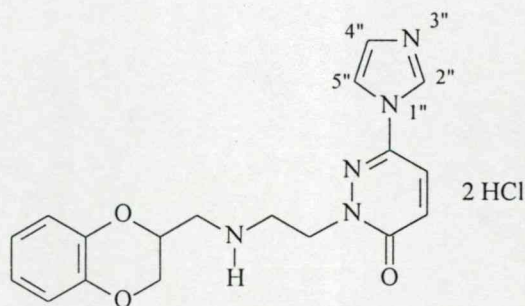
IR: 3420, 2785, 1670, 1595, 1495, 1267, 646.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J=9,8$ Hz, 1H, H-5'), 7,09 (d, $J=9,8$ Hz, 1H, H-4'), 6,85-6,75 (m, 4H, H-5,6,7,8), 6,59 (s, 2H, fumarát), 6,13 (s, 1H, pirazol-CH), 4,30-4,15 (m, 4H, H-2, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$ és $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,94 (dd, $J=10,7$ és 6,8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3,06 (tm, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,90 (d, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{-N}$), 2,47 (s, 3H) és 2,195 (s, 3H) (pirazol-metil).



IR: 2943, 1666, 1595, 1495, 1267, 1024, 752.

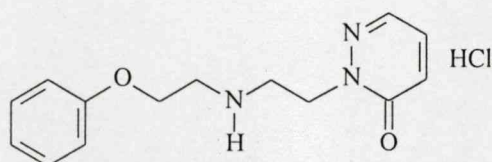
^1H NMR (CDCl_3) δ 6,95 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, H-4'), 6,80 (s, 4H, H-5,6,7,8), 6,75 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, H-5'), 4,20-3,80 (m, 3H, H-2 és H₂-3), 2,75 (d, 2H, CH-CH₂-N), 2,60 (t, 2H, N-CH₂-CH₂), 2,15 (s, 3H, 6'-CH₃), 1,85 (t, 2H, CH₂-CH₂-N).



5.3

IR: 3287, 2669, 1678, 1607, 1491, 1265 766.

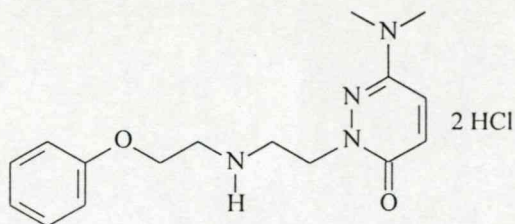
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,5-9,5 (br, NH), 10,00 (s, 1H, H-2''), 8,32 (s, 1H, H-4''), 8,20 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-5'), 7,80 (s, 1H, H-5''), 7,30 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-4'), 6,80 (s, 4H, H-5,6,7,8), 4,75 (m, 1H, H-2), 4,45 (t, 2H, CH₂-CH₂-N), 4,40 (dd, $J=11,5$ és 2,5 Hz, 1H, H_{eq}-3), 4,00 (dd, $J=11,5$ és 7,0 Hz, 1H, H_{ax}-3), 3,70-3,20 (m, 4H, CH₂-NH₂⁺-CH₂).



6.1

IR: 2951, 1659, 1587, 1501, 1248, 829, 754, 690.

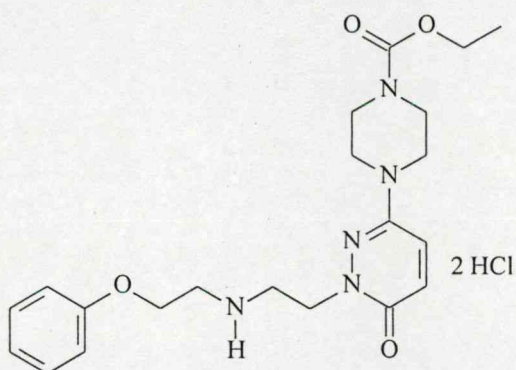
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (br, 2H, CH₂-NH₂⁺-CH₂), 7,90 (dd, $J=4,0$ és 1,5 Hz, 1H, H-6), 7,40 (dd, $J=9,5$ és 4,0 Hz, 1H, H-5), 7,30 (t, 2H, O-Ph *meta*), 7,10-6,95 (m, 3H, O-Ph *orto* és *para*), 6,95 (dd, $J=9,5$ és 1,5 Hz, 1H, H-4), 4,50-4,20 (m, 4H, O-CH₂-CH₂ és CH₂-CH₂-N), 3,60-3,20 (m, 4H, CH₂-NH₂⁺-CH₂).



6.4

IR: 3427, 2961, 2775, 1587, 1537, 1493, 1412, 1238, 760.

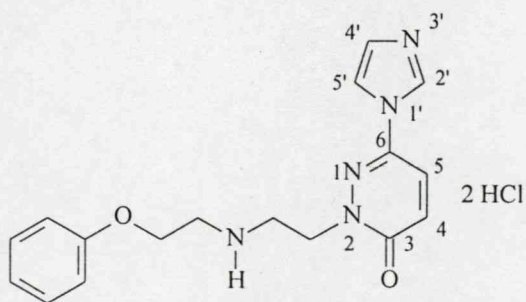
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (br, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 7,40 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-5), 7,30 (t, 2H, O-Ph *meta*), 7,05-6,80 (m, 3H, O-PH *orto* és *para*), 6,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-4), 4,40-4,10 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ és $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,50-3,20 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 2,90 (s, 6H, N-(CH_3) $_2$).



6.7

IR: 3477, 2930, 2750, 1691, 1597, 1535, 1497, 1427, 1246, 754.

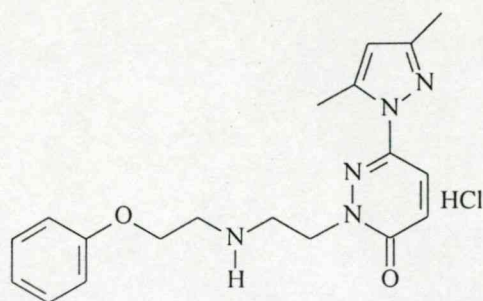
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (br, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 7,50 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-5), 7,30 (t, 2H, O-Ph *meta*), 7,10-6,85 (m, 3H, O-PH *orto* és *para*), 6,80 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-4), 4,40-4,10 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ és $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4,00 (q, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,60-3,10 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$ és piperazino protonok), 1,10 (t, 3H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).



6.6

IR: 3003, 2640, 1676, 1605, 1456, 1234, 750.

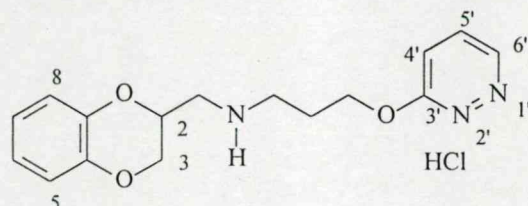
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,00 (s, 1H, H-2'), 9,80 (br, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 8,35 (s, 1H, H-4'), 8,20 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-5), 7,80 (s, 1H, H-5'), 7,25 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-4), 7,20 (t, 2H, O-Ph *meta*), 7,00-6,75 (m, 3H, O-PH *orto* és *para*), 4,50-4,20 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ és $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,60-3,10 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$).



6.8

IR: 2964, 2721, 1676, 1603, 1456, 1242, 754.

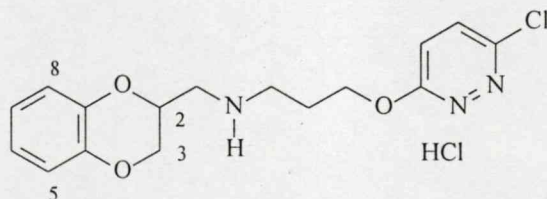
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (br, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 7,85 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-5), 7,20 (t, 2H, O-Ph *meta*), 7,15 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-4), 7,00-6,75 (m, 3H, O-Ph *orto* és *para*), 6,10 (s, 1H, pirazol-CH), 4,50-4,10 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ és $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,50-3,15 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 2,45 (s, 3H) és 2,15 (s, 3H) (pirazol-metil).



15.2

IR: 2983, 2623, 1730, 1585, 1460, 1304, 1142, 749, 698.

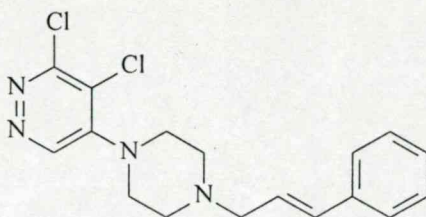
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,79 (br, 1H) és 9,45 (br, 1H) ($\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 8,93 (dd, $J=4,2$ és $1,6$ Hz, 1H, H-6'), 7,68 (dd, $J=8,9$ és $4,5$ Hz, 1H, H-5'), 7,26 (dd, $J=8,9$ és $1,2$ Hz, 1H, H-4'), 6,95-6,75 (m, 4H, H-5,6,7,8), 4,71 (m, 1H, H-2), 4,52 (t, $J=6,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4,39 (dd, $J=11,7$ és $2,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 4,08 (dd, $J=11,7$ és $6,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3,45-3,05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 2,25 (qi, $J=6,9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).



15.1

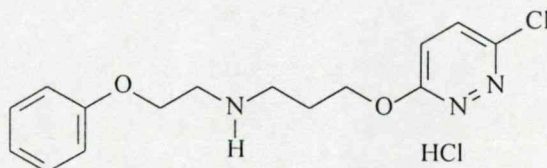
IR: 2966, 2696, 1595, 1495, 1433, 1265, 760.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-5'), 7,07 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-4'), 6,95-6,75 (m, 4H, H-5,6,7,8), 4,80 (m, 1H, H-2), 4,58 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4,35 (dd, $J=11,7$ és $2,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 4,10 (dd, $J=11,5$ és $6,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3,30-3,10 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 2,35 (qi, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).



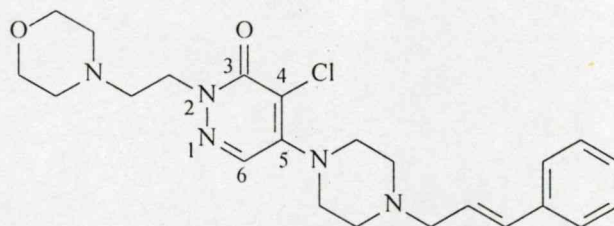
IR: 2959, 2721, 1599, 1431, 1246, 1038, 750.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-5), 7,30 (m, 2H, Ph *meta*), 7,15 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, H-4), 7,00-6,80 (m, 3H, Ph *orto* és *para*), 4,48 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4,25 (t, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,50-3,20 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 2,20 (qi, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).



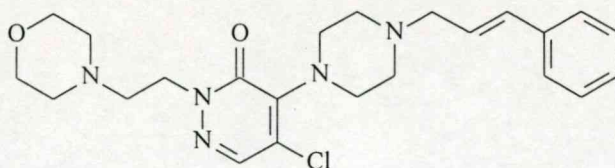
IR: 2816, 1545, 1259, 970.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H, H-6), 7,40-7,20 (m, 5H, Ph), 6,58 (d, $J=16,4$ Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6,25 (dt, $J=16,4$ és 7,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 3,45 (m, 4H, piperazino N- CH_2), 3,25 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}$), 2,70 (m, 4H, piperazino $\text{CH}_2\text{-N}$).



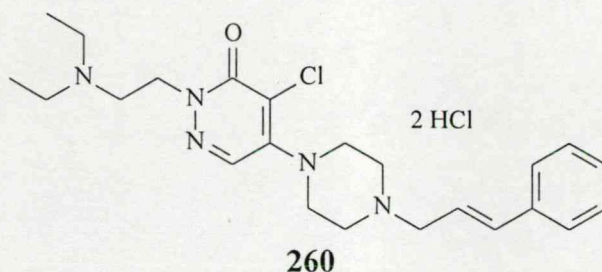
IR: 2810, 1641, 1593, 1119, 746.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H, H-6), 7,40-7,20 (m, 5H, Ph), 6,56 (d, $J=16,4$ Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6,25 (dt, $J=16,4$ és 7,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 4,35 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,70 (m, 4H, morfolino O- CH_2), 3,50 (m, 4H, piperazino N- CH_2), 3,30 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}$), 2,80 (t, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2,73 (m, 4H, piperazino $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,55 (m, 4H, morfolino $\text{CH}_2\text{-N}$), ^{13}C NMR δ 157,5 (s, C-3), 147,7 (s, C-5), 136,4 (s, Ph *ipso*), 134,2 (d, CH=CH-Ph), 130,6 (d, C-6), 128,6 (d, Ph, *meta*), 127,7 (d, Ph *para*), 126,4 (d, Ph *orto*), 125,0 (d, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 117,5 (s, C-4), 66,9 (t, morfolino O- CH_2), 60,8 (t, N- $\text{CH}_2\text{-CH}$), 56,5 (t, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 53,4 (t, morfolino $\text{CH}_2\text{-N}$), 52,6 (t, piperazino $\text{CH}_2\text{-N}$), 48,9 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 48,5 (t, piperazino N- CH_2).



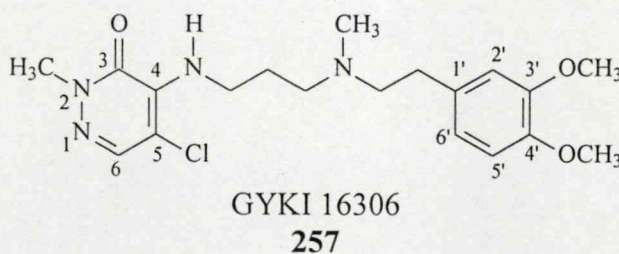
IR: 2808, 1639, 1576, 1119, 743.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H, H-6), 7,40-7,20 (m, 5H, Ph), 6,58 (d, $J=16,4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$), 6,34 (dt, $J=16,4$ és 7,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 4,20 (t, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3,65 (m, 4H, morfolino $\text{O}-\text{CH}_2$), 3,55 (m, 4H, piperazino $\text{N}-\text{CH}_2$), 3,30 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$), 2,75 (m, 6H, piperazino CH_2-N és $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2,55 (m, 4H, morfolino CH_2-N).



IR: 3429, 2579, 1630, 1595, 964, 741.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98 (s, 1H, H-6), 7,47 (d, 2H) és 7,33-7,26 (m, 3H) (Ph), 6,81 (d, $J=16,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$), 6,42 (dt, $J=16,5$ és 7,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 4,40 (t, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3,70-3,25 (m, 12H, piperazono protonok, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$ és $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3,17 (m, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,20 (t, 6H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).



BÁZIS

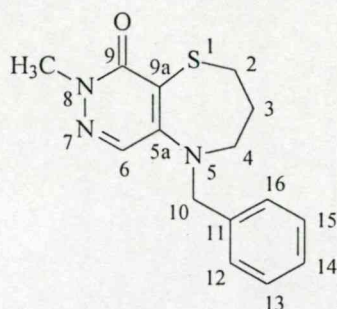
IR: 3290, 2900, 1650, 1270, 1140, 1030.

^1H NMR (CDCl_3) δ 12,5 (br, s, 1H, NH), 7,52 (s, 1H, H-6), 6,82-6,68 (m, 3H, H-2',5',6'), 6,58 (t, 1H, NH), 3,89 (s, 3H) és 3,87 (s, 3H) ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$), 3,85 (m, 2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2,75 (m, 2H) és 2,65 (m, 2H) ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2,50 (t, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 2,30 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 1,84 (qi, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$).

HCl SÓ

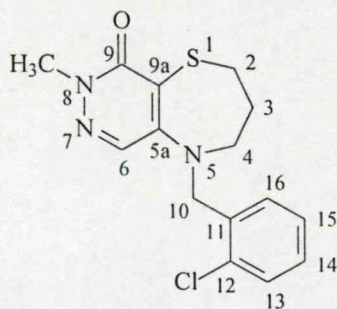
IR: 3285, 1643, 1609, 1582, 1518, 1283, 1028.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,90-6,75 (m, 4H, H-2',5'), 3,75 (s, 3H) és 3,72 (s, 3H) ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$), 3,69 (m, 2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3,18 (m, 2H) és 3,07 (m, 2H) ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2,92 (t, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 2,73 (s, 3H, NH^+-CH_3), 1,97 (qi, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$).



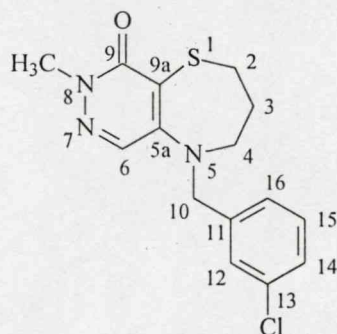
26

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,19 (6H, m, 6,12,13,14,15,16-H), 4,46 (2H, s, 10- H_2), 3,86 (2H, t, 4- H_2), 3,62 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,25 (2H, t, 2- H_2), 1,91 (2H, qi, 3- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 159,5 (C-9), 146,8 (C-5a), 136,2 (C-11), 129,0 (C-6), 128,6 (C-13,15), 127,2 (C-14), 126,2 (C-12,16), 114,9 (C-9a), 54,0 (C-10), 48,8 (C-4), 39,1 ($N\text{-CH}_3$), 30,5 (C-2), 22,8 (C-3).



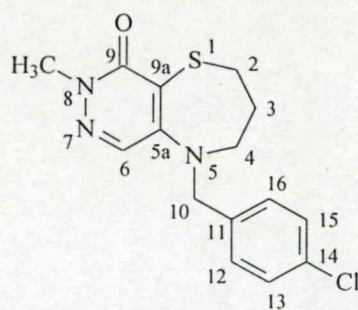
127

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,03-7,11 (4H, m, 13,14,15,16-H), 7,15 (1H, s, 6-H), 4,49 (2H, s, 10- H_2), 3,90 (2H, t, 4- H_2), 3,66 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,30 (2H, t, 2- H_2), 1,93 (2H, qi, 3- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 159,9 (C-9), 146,9 (C-5a), 133,6; 133,0 (C-11,12), 130,0; 129,0; 127,7; 127,3 (C-6,13,14,15,16), 115,5 (C-9a), 52,4 (C-10), 49,3 (C-4), 39,2 ($N\text{-CH}_3$), 30,9 (C-2), 23,3 (C-3).

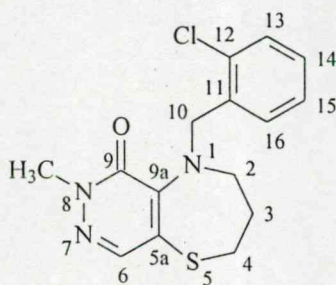


129

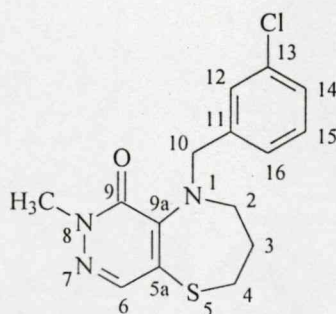
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,08 (5H, m, 6,12,14,15,16-H), 4,42 (2H, s, 10- H_2), 3,87 (2H, t, 4- H_2), 3,67 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,27 (2H, t, 2- H_2), 1,96 (3H, qi, 3- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 160,1 (C-9), 147,0 (C-5a), 138,9 (C-11), 135,2 (C-13), 130,4; 129,3; 128,1; 126,8; 124,7 (C-6,12,14,15,16), 116,6 (C-9a), 54,1 (C-10), 49,2 (C-4), 39,7 ($N\text{-CH}_3$), 31,1 (C-2), 23,2 (C-3).

**120**

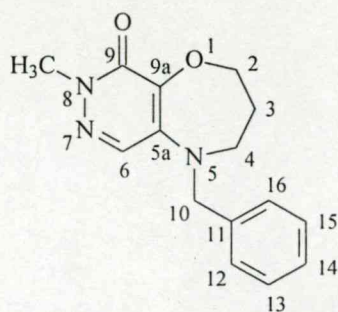
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (2H, d, 13,15-H), 7,25 (1H, s, 6-H) 7,16 (2H, d, 12,16-H), 4,42 (2H, s, 10- H_2), 3,85 (2H, t, 4-H), 3,66 (3H, s, *N*- CH_3), 3,26 (2H, t, 2- H_2), 1,94 (2H, qi, 3- H_2) ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 160,0 (C-9), 147,0 (C-5a), 135,1 (C-11), 133,6 (C-14), 129,2; 128,0 (C-6,12,13,15,16), 116,3 (C-9a), 53,9 (C-10), 19,1 (C-4), 39,6 (*N*- CH_3), 30,9 (C-2), 23,2 (C-3).

**128**

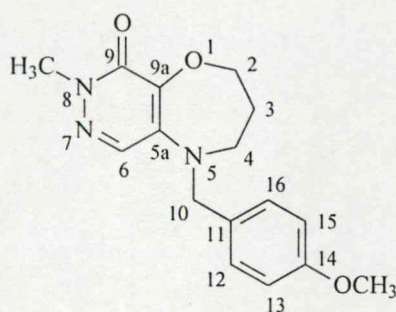
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,16 (5H, m, 9,13,14,15,16-H), 4,70 (2H, s, 10- H_2), 3,68 (3H, s, *N*- CH_3), 3,58 (2H, t, 4- H_2), 3,18 (2H, t, 2- H_2), 1,94 (2H, qi, 3- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 157,8 (C-6), 143,4 (C-5a), 138,5 (C-9), 135,5 (C-11), 133,3 (C-12), 130,4; 129,2; 128,3; 127,0 (C-13,14,15,16), 123,5 (C-9a), 50,5 (C-10), 47,3 (C-4), 40,1 (*N*- CH_3), 32,0 (C-2), 22,9 (C-3).



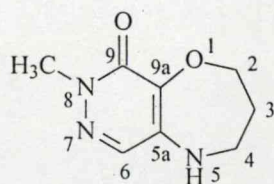
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (1H, s, 12-H), 7,50-7,20 (3H, m, 14,15,16-H), 7,36 (1H, s, 9H), 4,51 (2H, s, 10- H_2), 3,71 (3H, s, *N*- CH_3), 3,51 (2H, t, 4- H_2), 3,15 (2H, t, 2- H_2), 1,95 (2H, qi, 3- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 157,9 (C-6), 143,1 (C-5a), 140,2 (C-11), 138,3 (C-9), 134,3 (C-13), 129,7; 128,8; 127,6; 126,9 (C-12,14,15,16), 124,6 (C-9a), 53,0 (C-10), 46,4 (C-4), 40,1 (*N*- CH_3), 32,1 (C-2), 22,3 (C-3).

**24**

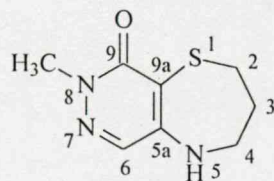
^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (1H, s, 6-H), 7,41-7,21 (5H, m, 12,13,14,15,16-H), 4,48 (2H, s, 10-H₂), 4,45 (2H, t, 2-H₂), 3,71 (3H, s, *N*-CH₃), 3,55 (2H, t, 4-H₂), 2,05 (2H, qi, 2-H₂).

**123**

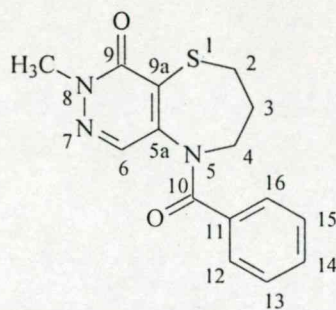
^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (1H, s, 6-H), 7,15 (2H, d, 12,16-H), 6,88 (2H, d, 13,15-H), 4,40 (2H, s, 10-H₂), 4,38 (2H, t, 2-H₂), 3,79 (3H, s, *O*-CH₃), 3,70 (3H, s, *N*-CH₃), 3,48 (2H, t, 4-H₂), 1,97 (2H, qi, 3-H₂).

**38**

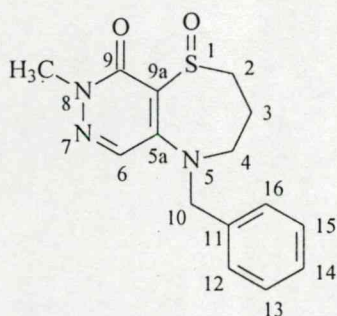
^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (1H, s, 6-H), 5,24 (1H, s, *N*-H), 4,29 (2H, t, 2-H₂), 3,68 (3H, s, *N*-CH₃), 3,40 (2H, t, 4-H₂), 2,02 (2H, qi, 3-H₂).

**39**

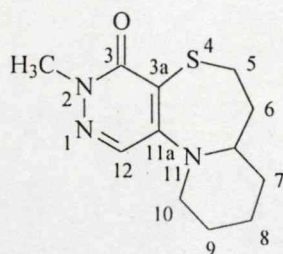
^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (1H, s, 6-H), 6,35 (1H, s, *N*-H), 3,57 (2H, t, 4-H₂), 3,32 (3H, s, *N*-CH₃), 3,14 (2H, t, 2-H₂), 1,77 (2H, qi, 3-H₂).

**41**

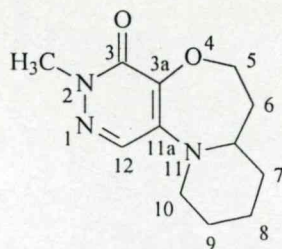
^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,30 (5H, m, 12,13,14,15,16-H), 6,88 (1H, s, 6-H), 4,25 (2H, t, 4-H₂), 3,62 (3H, s, *N*-CH₃), 3,25 (2H, t, 2-H₂), 2,35 (2H, qi, 3-H₂).

**28**

^1H NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (1H, s, 6-H), 7,45-7,00 (5H, m, 12,13,14,15,16-H), 4,80 (2H, s, 10-H₂), 3,60 (3H, s, *N*-CH₃), 4,3-2,0 (6H, m, 2,3,4-H₂).

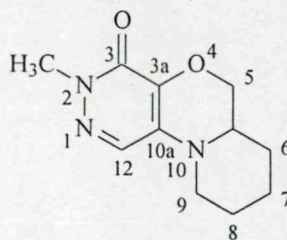
**36**

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (1H, s, 12-H), 4,45 (1H, m, 6a-H), 3,66 (3H, s, *N*-CH₃), 3,55 (1H, m, 10a-H), 3,20-2,83 (3H, m, 5-H₂, 10b-H), 2,50-1,50 (7H, m, 6b-H, 7,8,9-H₂), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 160,2 (C-3), 147,0 (C-11a), 135,0 (C-12), 120,0 (C-3a), 53,6 (C-6a), 46,5 (C-10), 39,4 (*N*-CH₃), 30,7; 28,7; 26,1; 23,9; 19,6 (C-6,7,8,9).



34

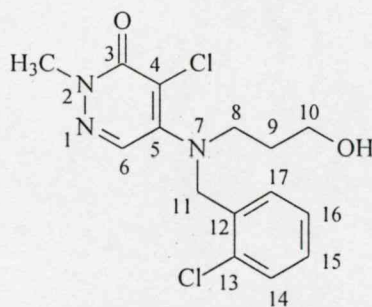
^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,68 (1H, s, 12-H), 4,33 (1H, m, 5a-H), 4,02 (1H, m, 5b-H), 3,55 (1H, m, 6a-H), 3,51 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,20 (2H, m, 10- H_2), 2,20-1,40 (8H, m, 6,7,8,9- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,8 (C-3), 142,5; 137,4 (C-3a,11a), 135,2 (C-12), 70,5 (C-5), 54,8 (C-6a), 49,1 (C-10), 39,6 ($N\text{-CH}_3$), 30,1; 28,4; 26,0; 20,8 (C-6,7,8,9).



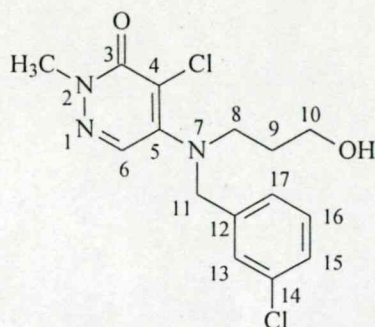
35

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (1H, s, 11-H), 4,34 (1H, dd, 5- H_{ekv}), 3,99 (1H, dd, 5- H_{ax}), 3,81 (1H, m, 6a-H), 3,75 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,02 (2H, m, 9- H_a), 2,74 (2H, m, 9- H_b), 2,00-1,20 (6H, m, 6,7,8- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 156,3 (C-3), 135,5; 132,2 (C-3a,10a), 127,7 (C-11), 69,9 (C-5), 52,4 (C-5a), 46,2 (C-9), 39,6 ($N\text{-CH}_3$), 26,6; 24,8; 22,9 (C-6,7,8).

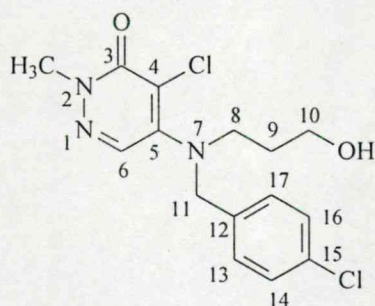
Piridazino-kondenzált vegyületek aminoalkohol prekursorai



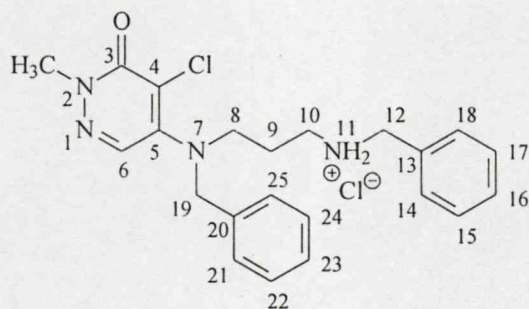
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (1H, s, 6-H), 7,35-7,19 (4H, m, 14,15,16,17- H), 4,70 (2H, s, 11- H_2), 3,68-3,62 (2H, m, 10- H_2), 3,54 (2H, t, 8- H_2), 3,67 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,05 (1H, s, $O\text{-H}$), 1,92 (2H, qi, 9- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 158,8 (C-3), 146,9 (C-5), 134,2; 133,0 (C-12,13), 130,8; 129,7; 128,8; 128,6; 127,0 (C-6,14,15,16,17) 113,9 (C-4), 59,4 (C-10), 52,7 (C-11), 48,3 (C-8), 40,3 ($N\text{-CH}_3$), 31,1 (C-9).



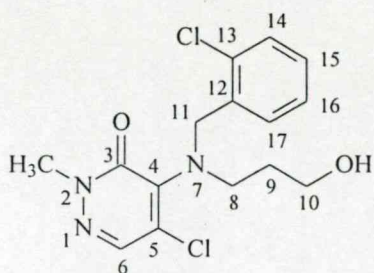
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (1H, s, 6-H), 7,25-7,10 (4H, m, 13,15,16,17-H), 4,63 (2H, s, 11-H₂), 3,71 (3H, s, *N*-CH₃), 3,67 (2H, t, 10-H₂), 3,52 (2H, t, 8-H₂), 2,60 (1H, s, *O*-H), 1,89 (2H, qi, 9-H₂), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 158,8 (C-3), 147,0 (C-5), 139,2; 134,8 (C-12,14), 131,0; 130,2; 128,0; 127,4; 125,4 (C-6,13,15,16,17), 115,0 (C-4), 59,6 (C-10), 54,5 (C-11), 48,1 (C-8), 40,4 (*N*-CH₃) 30,9 (C-9).



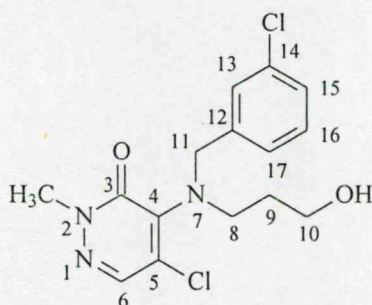
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (1H, s 6-H), 7,33-7,28 (2H, d, 14,16-H), 7,20-7,16 (2H, d, 13,17-H), 4,60 (2H, s, 11-H₂), 3,73 (3H, s, *N*-CH₃), 3,67 (2H, t, 10-H₂), 3,50 (2H, t, 8-H₂), 2,50 (1H, s, *O*-H), 1,87 (2H, qi, 9-H₂), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 158,8 (C-3), 147,1 (C-5), 135,5; 133,5 (C-12,15), 131,2; 129,0; 128,7 (C-6,13,14,16,17), 115,1 (C-4), 59,5 (C-10), 54,4 (C-11), 48,1 (C-8), 40,4 (*N*-CH₃), 30,9 (C-9).



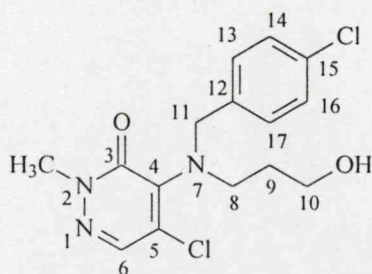
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,14 (11H, m, 6,14,15,16,17,18,21,22,23,24,25-H), 4,51 (2H, s 18-H₂), 3,99 (2H, s, 12-H₂), 3,68 (3H, s, *N*-CH₃), 3,43 (2H, t, 8-H₂), 2,80 (2H, t, 10-H₂), 2,18 (2H, qui, 9-H₂), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 158,6 (C-3), 147,1 (C-5), 136,2; 131,3; 130,5; 130,2; 129,4; 129,1; 128,9; 127,9; 127,4 (C-6,13,14,15,16,17,18,20,21,22,23, 24,25), 116,6 (C-4), 54,9 (C-18), 50,9; 48,0 (C-8,12), 43,4 (C-10), 40,4 (*N*-CH₃), 24,8 (C-9).



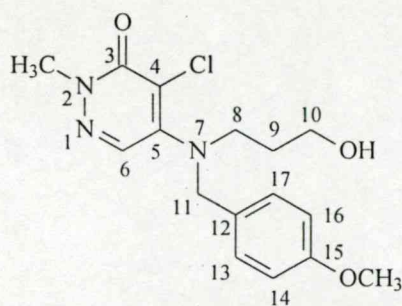
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (1H, s, 6-H), 7,50-7,12 (4H, m, 14,15,16,17-H), 4,71 (2H, s, 11- H_2), 3,73 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,62 (2H, t, 10- H_2), 3,47 (2H, t, 8- H_2), 3,12 (1H, s, $O\text{-H}$), 1,77 (2H, qi, 9- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 159,6 (C-3), 143,9 (C-4), 138,0; 129,6; 129,5; 128,3; 126,6 (C-6,14,15,16,17), 135,6; 133,5 (C-12,13), 125,4 (C-5), 59,9 (C-10), 52,3 (C-11), 48,1 (C-8), 40,2 ($N\text{-CH}_3$), 30,9 (C-9).



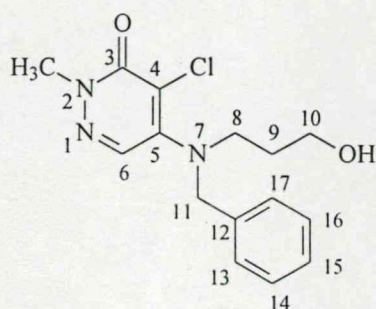
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,20 (5H, m, 6,13,15,16,17-H), 4,57 (2H, s 11- H_2), 3,73 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,81-3,35 (4H, m, 8,10- H_2), 1,75 (2H, m, 9- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 159,3 (C-3), 143,5 (C-4), 140,4; 133,9 (C-12,14), 137,6; 135,1; 129,4; 127,0; 125,6 (C-5,6,13,15,16,17), 59,5 (C-10), 54,2 (C-11), 48,0 (C-8), 39,9 ($N\text{-CH}_3$), 30,6 (C-9).



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (1H, s, 6-H), 7,25 (4H, s, 13,14,16,17-H), 4,54 (2H, s 11- H_2), 3,73 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 3,63 (2H, t, 10- H_2), 3,43 (2H, t, 8- H_2), 3,15 (1H, s, $O\text{-H}$), 1,75 (2H, qi, 9- H_2), ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 159,5 (C-3), 143,7 (C-4), 137,7 (C-6), 136,7; 133,1 (C-12,15), 129,3; 128,7 (C-13,14,16,17), 128,5 (C-5), 55,0 (C-11), 47,9 (C-10), 42,2 (C-8), 40,2 ($N\text{-CH}_3$), 31,0 (C-9).



^1H NMR (70 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (1H, s, 6-H), 7,04 (2H, d, 13,17-H), 6,76 (2H, d, 14,16-H), 4,46 (2H, s, 11-H₂), 3,72 (3H, s, *N*-CH₃), 3,63 (3H, s, *O*-CH₃), 3,59 (2H, m, 10-H₂), 3,42 (2H, m, 8-H₂), 1,90 (2H, qi, 9-H₂).



^1H NMR (70 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (1H, s, 6-H), 7,28 (5H, m, 13,14,15,16,17-H), 4,66 (2H, s, 11-H₂), 3,73 (3H, s, *N*-CH₃), 3,68 (2H, m, 10-H₂), 3,53 (2H, t, 8-H₂), 2,57 (1H, s, *O*-H), 1,97 (2H, qi, 9-H₂).

K [1/s]	log(K/T)	T [K]	1/T	$\Delta S = (b-10,319)*4,573$ [cal/mol*K]	$\Delta H = a*4,573$ [cal/mol]
#HIV!	#HIV!	393	0,0025445	-6,73598624	26132,88119
#HIV!	#HIV!	366	0,0027322		
#HIV!	#HIV!	378	0,0026455		
#HIV!	#HIV!	386	0,0025907		
#HIV!	#HIV!	372	0,0026882		

aktiválási entalpia

aktiválási entrópia

Eyring equation:

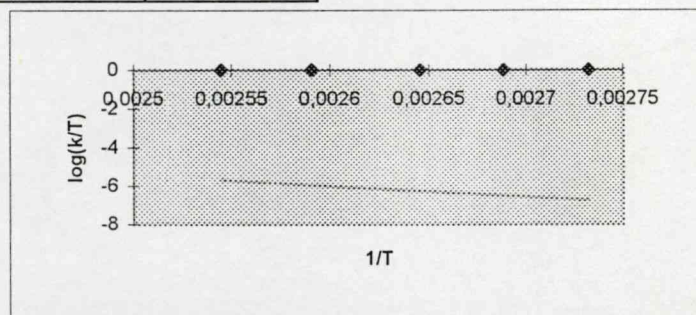
$$k = \frac{kT}{h} e^{\frac{\Delta S_{+}^{\ddagger}}{R}} e^{-\frac{\Delta H_{+}^{\ddagger}}{RT}}$$

$$\log \frac{k}{T} = 10,319 + \frac{\Delta S_{+}^{\ddagger}}{4,573} - \frac{\Delta H_{+}^{\ddagger}}{4,573T} \left[\frac{\text{cal}}{\text{molK}} \right]$$

y = b - a*1/T

ÖSSZESÍTŐ TÁBLA

Regressziós statisztika	
r értéke	0,999553914
r-négyzet	0,999108028
Korrigált r-négyzet	0,998810704
Standard hiba	0,014756495
Megfigyelések	5



VARIANCIANALÍZIS

	df	SS	MS	F	F szignifikanciája
Regresszió	1	0,731726442	0,731726442	3360,332883	1,13092E-05
Maradék	3	0,000653262	0,000217754		
Összesen	4	0,732379705			

"a" paraméter

	Koefficiensek	Standard hiba	t érték	p-érték	Alsó 95%	Felső 95%	Alsó 95,0%	Felső 95,0%
Tengelymetszet	8,84600935	0,260360563	33,9759956	5,60533E-05	8,017425061	9,67459364	8,017425061	9,67459364
1/T változó	-5714,603365	98,58139096	-57,96837831	1,13092E-05	-6028,333643	-5400,873087	-6028,333643	-5400,873087

"b" paraméter

MARADÉK TÁBLA

Megfigyelés	Becsült Y	Maradékok
1	-5,694966133	-0,014905285
2	-6,767661045	-0,00274667
3	-6,271988969	0,008571902
4	-5,958662579	0,016966803
5	-6,515827652	-0,00788675

A *terc* - amino effektussal kapcsolatos kinetikai vizsgálatok statisztikai paraméterei

IRODALOMJEGYZÉK

1. Mátyus P., Sólyom S.: *Magy. Kém. Lap.*, nyomdában (2001).
2. a) Brown D.J.: The Pyridazines, Supplement I. (Chem. Heterocycl. Compd., **57**, Wiley, Chichester, UK, 2000); b) Parrick J., Shaw C. J. G., Metha L. K.: Pyridazines, cinnolines, benzocinnolines and phthalazines. (Rodd's Chem. Carbon Compd. (2nd Ed.) 2000; **4**, 1; Elsevier, Amsterdam, Neth., 2000); c) Kolar P., Tisler M.: Recent advances in the chemistry of pyridazines. (Adv. Heterocycl. Chem. 2000, **75**, 167); d) Groziak M. P.: Six-membered ring systems: diazines and benzo derivatives. (Prog. Heterocycl. Chem. 1999, **11**, 256, 1998, **10**, 251); e) Coates W. J.: Pyridazines and their Benzo Derivatives (Comprehensive Heterocyclic Chemistry **6**, 1, ed. Katritzky A. R., Rees C. W., Pergamon Press, 1996); f) Tišler M., Stanovnik B.: Pyridazines and their Benzo Derivatives (ed. Katritzky A. R., Rees C. W., Comprehensive Heterocyclic Chemistry **3**, 1 Pergamon Press, 1984).
3. a) Heinisch G., Frank H.: Progress in Medicinal Chemistry **27**, 1 (Ellis G. P., West G. B., ed, Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1991); b) Heinisch G., Frank H.: Progress in Medicinal Chemistry **29**, 141 (Ellis G. P., Luscombe, ed, Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1992).
4. Mátyus P., Czakó K.: *Trends Heterocyclic Chem.* **3**, 249 (ed. Pandalai G. S., Council of Scientific Information Publishing, Triandrum, 1993).
5. Matsuo T., Tsukamoto Y., Takagi T., Sato M.: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 832 (1982).
6. a) Mátyus P., Makk N., Tegdes A., Kosáry J., Kasztreiner E., Podányi B., Rabloczky Gy., Kürthy M.: *J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 151 (1990); b) Kasztreiner E., Rabloczky Gy., Makk N., Mátyus P., Diesler E., Tegdes A., Kosáry J., Czakó K., Gyürky S., Cseh Gy., Kürthy M., Jaszlits L.: *Eur. J. Med. Chem.*, **25**, 333 (1990).
7. Takaya M., Yamada T., Shimamura H.: *Yakugaku Zasshi*, **98**, 1421 (1978).
8. a) Maki Y., Takaya M.: *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 747 (1972); b) Maki M., Beardsley G. P.: *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1507 (1971).
9. Matsuo T., Tsukamoto Y., Takagi T., Yaginuma H.: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1030 (1982).
10. a) Yoneda F., Ohtaka T., Nitta Y.: *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 698 (1966); b) Okafor C.O., Castle R. N.: *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 199 (1983).
11. Kaji K., Nagashima H., Oda H.: *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1423 (1984).
12. Barlin G. B.: *Lect. Heterocyclic Chem.*, **14**, (*J. Heterocyclic Chem.*, **35**) 1205 (1998).
13. Martin S. F., Castle R. N.: *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 93 (1969).
14. Friedrich K.: *Houben–Weyl Meth. Organic Chem.*, **E9**, Pyridodiazines, pp.14-20.
15. Pita B., Sotelo E., Suárez M., Raviña E., Ochoa E., Verdecia Y., Novoa H., Blaton N., de Ranter C., Peeters O. M.: *Tetrahedron*, **56**, 2473 (2000).

16. a) Štimac A., Stanovnik B., Tišler M., Golič L.: *Tetrahedron*, **46**, 6915 (1990); b) Fariña F., Martín M. V., Romañach M., Sánchez F.: *Heterocycles*, **27**, 1431 (1988).
17. Srinivasan T. N., Sattur P. B., Rao K. R., Prasad A. S. B., Jemmis E. D.: *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 553 (1989).
18. Haider N.: *Heterocycles*, **41**, 2519 (1995).
19. Benson S. C., Gross J. L., Snyder J. K.: *J. Org. Chem.*, **55**, 3257 (1990).
20. Boger D. L., Coleman R. S.: *J. Org. Chem.*, **49**, 2240 (1984).
21. Timmermans P. B., van Zwieten P. A.: *Drugs Future*, **9**, 41 (1984).
22. Szilágyi G., Kasztreiner E., Mátyus P., Kosáry J., Czakó K., Cseh G., Huszti Zs., Tardos L., Kósa L., Jaszlits L.: *Eur. J. Med. Chem.*, **19**, 111 (1984).
23. Szilágyi G., Kasztreiner E., Tardos L., Kósa E., Cseh G., Tolnay P., Kovács-Szabó I.: *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 439 (1979).
24. Mátyus P., Kosáry J., Kasztreiner E., Makk N., Diesler E., Czakó K., Rabloczky Gy., Jaszlits L., Horváth E., Tömösközi Zs., Cseh Gy., Horváth E., Arányi P.: *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 107 (1992).
25. Varga I., Jerkovich Gy., Mátyus P.: *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 493 (1991).
26. Mátyus P., Kasztreiner E., Diesler E., Behr Á., Varga I., Kosáry J., Rabloczky Gy., Jaszlits L.: *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **327**, 543 (1994).
27. Kasztreiner E., Mátyus P., Rabloczky G., Jaszlits L.: *Drugs Future*, **14**, 622 (1989).
28. Hieble P., Ruffolo R. R.: *Exp. Opin. Invest Drug*, **6**, 367 (1997).
29. Taguchi K., Saitoh M., Asano M., Michel M. C.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**, 1 (1997).
30. Kenny B., Ballard S., Blagg J., Fox D.: *J. Med. Chem.*, **40**, 1293 (1997).
31. Wetzel J. M., Miao S. W., Forray C., Borden L. A., Branchek T. A., Gluchowski C.: *J. Med. Chem.*, **38**, 1579 (1995).
32. Testa R., Guarneri C., Taddei C., Poggesi E., Angelico P., Sartani A., Leonardi A., Gofrit O. N., Meretyk S., Caine M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 1237 (1996).
33. Mátyus P., Horváth K.: *Med. Res. Rev.*, **17**, 523 (1997).
34. Caine M.: *Br. J. Urol.*, **75**, 265 (1995).
35. PCT/HU96/00030; WO 96/38441 (*Chem Abstr.* **126**, 104098).
36. Gergely A., Behr Á., Kosáry J., Mátyus P.: nem publikált eredmény.
37. Ennis M. D., Old D. W.: *T. Lett.*, **33**, 6283 (1992).

38. Mátyus P.: *Drugs Future*, **24**, 1072 (1999).
39. Hock F. J., McGaugh J. I.: *Psychopharmacol.*, **86**, 114 (1985).
40. a) I. Giovannini M.G., Rodino P., Mutolo D., Pepeu G.: *Drug. Devel. Res.* **28**, 503 (1993); Enz A., Shapiro P., Supavilai P., Boddeke H. W. G. M.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **345**, 282-287 (1992); b) Temple M. D., Hamm R. J.: *Brain-Res.* **741**, 246 (1996).
41. US 60/108513 (*Chem. Abstr.* **132**, 334478); PCT/HU99/00077; WO 00/27851.
42. Éliás O., Károlyházy L., Stájer G., Fülöp F., Czakó K., Harmath V., Barabás O., Keserű K., Mátyus P.: *THEOCHEM*, nyomdában.
43. Zára-Kaczián E., Mátyus P.: *Heterocycles*, **36**, 519 (1993).
44. Mátyus P., Zára-Kaczián E., Boros S., Böcskei Zs.: *J. Heterocyclic Chem.*, **33**, 583(1996).
45. Mátyus P.: *Lect. Heterocyclic Chem.*, **14** (*J. Heterocyclic Chem.*, **35**), 1075 (1998).
46. Hibert M. F., McDermott L., Middlemiss D. N., Mir A. K., Fozard J. R.: *J. Med. Chem.*, **24**, 31 (1989).
47. Chilmonczyk Z.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 791 (1994).
48. Mátyus P., Varga I., Zára E., Mezei A., Behr Á., Simay A., Haider N., Boros S., Bakonyi A., Horváth E., Horváth K.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2857 (1997).
49. Borosy A. P., Morvay M., Mátyus P.: *ACH-Models Chem.*, **135**, 591 (1998).
50. 5-HT_{1A} potential ligands. Jelentés, Gyógyszerkutató Intézet Kft.
51. Borosy A. P., Morvay M., Mátyus P.: *Chemomet. Intell. Lab.*, **47**, 239 (1999).
52. Mátyus P., Borosy A. P., Varró A., Papp Gy., Barlocco D., Cignarella G.: *Int. J. Quant. Chem.*, **69**, 21 (1998).
53. Mátyus P., Borosy A. P.: *Acta Pharm. Hung.*, **68**, 33 (1998) (guest editor).
54. Cramer III R. D., Patterson D. E., Bunce J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5959 (1988).
55. Náray-Szabó G., Mátyus P.: *Task Quarterly*, **2**, 551 (1999).
56. a) Agarwal A., Taylor E. W.: *J. Comp. Chem.*, **14**, 237 (1993); b) van Steen B. J., van Wijngaarden I., Tulp M. Th. M., Soudijn W.: *J. Med. Chem.*, **37**, 2761 (1994); c) López- Rodríguez M. L., Rosado M. L., Benhamu B., Morcillo M. J., Fernández E., Schaper K. J.: *J. Med. Chem.*, **40**, 1648 (1997).
57. Gaillard P., Carrupt P. A., Testa B., Schambel P.: *J. Med. Chem.*, **39**, 126 (1996).
58. Fletcher A., Cliffe I. A., Dourish C.T.: *TiPS*, **14**, 441 (1993).

59. a) Fornal C. A., Metzler C. W., Gallegos R. A., Veasey S. C., McCrery A. C., Jacobs B. L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**, 752 (1996); b) Cao B. J., Rodgers R. J.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* **23**, 247 (1998).
60. Mátyus P., Barlin G. B., Harrison P. W., Wong M. G., Davies L. P.: *Australian J. Chem.*, **49**, 435 (1996).
61. Villar H. O., Davies M. F., Lpew G. H., Maguire P. A.: *Life Sci.*, **48**, 593 (1990).
62. Diaz-Arauzo H., Koehler K. F., Hagen T. J., Cook J. M.: *Life Sci.*, **49**, 207 (1991).
63. Harrison P., Barlin G. B., Davies L. P., Ireland S. J., Mátyus P., Wong M. G.: *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 651 (1996).
- 64 a) The CAST Investigators: *N Engl. J. Med.*, **321**, 406 (1989); b) The CAST II Investigators: *N Engl. J. Med.*, **327**, 227 (1992).
65. Mátyus P., Varró A., Papp Gy., Wamhoff H., Varga I., Virág L.: *Med. Res. Rev.*, **17**, 427 (1997).
66. GB 2 262526 (*Chem. Abstr.* **120**, 77284).
67. Pankucsi Cs., Magyar J., Bányász T., Mátyus P., Nánási P. P.: *IDrugs* **1**, 554 (1998).
68. PCT WO 9964402 (*Chem. Abstr.* **132**, 22970).
69. The SWORD Investigators: *SCRIP* **1973**, 23 (1994).
70. Borosy A.P., Keserű K., Péntes I., Mátyus P.: *THEOCHEM* **503**, 113 (2000).
71. Kövesdi I., Dominguez Rodriguez M., Örfi L., Náray-Szabó G., Varró A., Papp J. Gy., Mátyus P.: *Med. Res. Rev.*, **19**, 249 (1999).
72. Borosy A. P., Keserű K., Mátyus P.: *Chemomet. Intell. Lab.*, **54**, 107 (1999).
73. Glowka M. L., Dargie R. L., Coddling P. W.: *J. Med. Chem.*, **34**, 2678 (1991).
74. a) Sybyl, Version 6.4, Tripos Inc., USA; b) Winkler D. A., Burden F. R.: *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **17**, 224 (1998).
75. PCT/HU98/00101 (*Chem. Abstr.* **131**, 44657).
76. Mátyus P., Rettegi T., Varró A., Papp Gy. J.: *Med. Res. Rev.* **20**, 294 (2000).
77. Baczkó I., El-Reyani N. E., Farkas A., Virág L., Iost N., Leprán I., Mátyus P., Varró A., Papp Gy.: *Eur. J. Pharm.*, **404**, 181 (2000).
78. Mátyus P., Makk N., Kasztreiner E., Jerkovich Gy.: *Heterocycles*, **29**, 67 (1989).
79. Pring B. G., Swahn C.-G.: *Acta Chim. Scand.*, **27**, 1891 (1973).
80. Jaunin R.: *Chim. Ther.* **2**, 317 (1967).

81. Mátyus P., Czakó K., Behr Á., Varga I., Podányi B., von Arnim M., Várkonyi P.: *Heterocycles*, **36**, 785 (1993).
82. Rappoport Z., *Acc. Chem. Res.*, **14**, 7 (1991).
83. Mátyus P., Fuji K., Tanaka K., Rochonczy J., Hargitay R., Sohár P.: *Heterocycles* **38**, 1957 (1994).
84. a) Kohn W., Sham L.J.: *J. Phys. Rev.*, **A140**, 1133 (1965); b) Labanowski J. K., Andzelm J. W. (ed): *Density Functional Methods in Chemistry* Springer, New York, 1991) c) Gauss D.: 1.1.1./UC-1.1.1., Cray Research, Inc., (1992).
85. Mátyus P., Fuji K., Tanaka K.: *Tetrahedron*, **50**, 2405 (1994).
86. Fariña F., Martín M. V., Románach M., Sánchez F.: *An. Quím.*, **84c**, 173 (1988).
87. Mátyus P., Fuji K., Tanaka K.: *Heterocycles*, **36**, 1975 (1993).
88. Dal Piaz V., Giovannoni M. P., Ciciani G., Giomi D., Nesi R.: *Tetrahedron Lett.*, **34**, 161 (1993).
89. Fariña F., Martín M. V., Románach M.: *Tetrahedron*, **50**, 5169 (1994).
90. Haider N., Käferböck J., Mátyus P.: *Heterocycles* **51**, 2703 (1999).
91. JP 63,145,282; *Chem. Abstr.* **109**, 170450.
92. Stanovnik B.: *Acta Pharm. Hung.*, **66(S)**, 19 (1996).
93. Krajsovsky G., Gaál A., Haider N., Mátyus P.: *THEOCHEM*, **528**, 13 (2000).
94. Schwartz A., Beke Gy., Kovári Z., Böcskey Z., Farkas Ö., Mátyus P.: *THEOCHEM*, **528**, 49 (2000).
95. Mátyus P., Fuji K., Tanaka K.: *Heterocycles*, **37**, 171 (1994).
96. Gotoh M., Sun B., Hirayama K., Noguchi M.: *Tetrahedron*, **52**, 887 (1996).
97. Noguchi M., Mizukoshi T., Nakagawa S., Kakehi A.: *Tetrahedron*, **52**, 13 111 (1996).
98. Verboom W., Reinhoudt D. N.: *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **109**, 311 (1990).

Piridazino[4,5-*b*][1,5]oxazepin (24) (publikáció a Függelékben: 13, 16, 26, 30),
 piridazino[4,5-*b*][1,5]tiazepin (26) (13, 16, 30),
 piridazino[4,5-*b*][1,5]diazepin (27) (30),
 piridazino[4,5-*b*]pirrolo[1,2-*d*][1,4]oxazin (18) (2),
 piridazino[4,5-*b*]pirrolo[1,2-*d*][1,4]tiazin (2),
 piridazino[3,4-*b*]oxazepin (81a) (26),
 pirrolo[2',1':4.5]piridazino[4,5-*b*][1,5]tiazepin (67) (13),
 pirido[2',1':4.5]piridazino[4,5-*b*][1,5]tiazepin (36) (30),
 pirido[2',1':4.5]piridazino[4,5-*b*][1,5]oxazepin (34) (30),
 pirido[2',1':4.5]piridazino[4,5-*b*][1,4]oxazin (35) (30),
 piridazino[3,4-*b*][1,5]benzoxazepin (84a) (26),
diendo-3,7,8-triazatetracyclo[11.2.1.0^{2,12}.0^{4,9}]hexadeca-4,8-dien (85a) (26),
diexo-3,7,8-triazatetraciklo[11.2.1.0^{2,12}.0^{4,9}]hexadeca-4,8-dien (85b) (26),
 ciklopenta[*e*]piridazino[3,4-*b*][1,4]oxazin (86a) (26),
 tetraazabenzoc[*c,d*]azulén (102) (26),
diendo-1,12,13,15-tetraazapentaciklo[8.6.1.1^{3,6}.0^{2,7}.0^{14,17}]oktadeca-10(17),13,15-trien (105) (26),
 spiro-(3,4,5,6,6a,7,9,10-piridazino[5',4':5,6]pirido[2,1-*c*][1,4]oxazin-6,5'-(pirimidin)) (313a) (25),
 spiro-piridazino[4,5-*e*]indolizin-6,5'-(pirimidin) (313b) (25),
 spiro-[[1,3]dioxán-piridazino[5',4':5,6]pirido[2,1-*c*][1,4]oxazin]] (313c) (25),
 izoxazolo[3',4':4,5]pirido[2,3-*d*]piridazin (306) (25),
 4,5,8-triazatriciklo[7.2.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),5-dién (307) (25).